

Светлана Петровна Свиридова¹, Оксана Васильевна Сомонова²,
Александр Викторович Сытов³, Евгений Станиславович Чучуев⁴

РАК, ТРОМБОЗЫ И ГЕПАРИНЫ — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹ Д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, отделение реанимации и интенсивной терапии № 1 НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, клиничко-диагностическая лаборатория НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение реанимации и интенсивной терапии № 1 НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ К. м. н., научный сотрудник, отделение опухолей печени и поджелудочной железы НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отделение реанимации и интенсивной терапии № 1, Сомонова Оксана Васильевна; e-mail: somonova@mail.ru

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе тромбозов глубоких вен и тромбозов легочной артерии. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти онкологических больных. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии, все госпитализированные онкологические больные должны считаться кандидатами на антикоагулянтную профилактику тромбозов глубоких вен и тромбозов легочной артерии в отсутствие кровотечения или других противопоказаний. При анализе многолетних результатов профилактики и лечения тромботических осложнений антикоагулянтами доказано повышение выживаемости онкологических больных. На основании многочисленных экспериментальных и клинических исследований к настоящему времени установлено, что между тромбозом и злокачественными опухолями существует множество патофизиологических связей. Появление и рост злокачественной опухоли сопровождаются стойкой активацией свертывания крови (гиперкоагуляцией) и увеличением риска развития тромбозов, а дисбаланс в системе гемостаза на фоне опухолевого роста является одной из причин, способствующих прогрессированию новообразования. Компоненты системы свертывания крови вместе с опухолевыми клетками и их метаболитами участвуют в процессах ангиогенеза, роста и метастазирования опухоли. Следовательно, подавление образования фибрина следует рассматривать как способ ингибирования прогресса злокачественного новообразования.

Ключевые слова: рак, венозный тромбоз, тромбоз легочной артерии, низкомолекулярные гепарины.

Сокращения

ВТЭ	венозные тромбозы и тромбозы
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ	доверительный интервал
ММ	молекулярная масса
МРЛ	мелкоклеточный рак легкого
НМГ	низкомолекулярный(ые) гепарин(ы)
НФГ	нефракционированный(ые) гепарин(ы)
ОР	относительный риск
РМЖ	рак молочной железы
ТГВ	тромбоз глубоких вен
ТМ	тромбомодулин

ТЭЛА	тромбоз легочной артерии
ХТ	химиотерапия
ЭК	эндотелиальные клетки
bFGF	основной фактор роста фибробластов
СР	цистеиновая протеиназа (раковый прокоагулянт)
IL-1β	интерлейкин 1β
MPs	микрочастицы
PAI	ингибитор активатора плазминогена
PDGF	тромбоцитарный фактор роста
TF	тканевый фактор
TNF-α	α-фактор некроза опухоли
tPA	тканевый активатор плазминогена
uPA	урокиназный активатор плазминогена
uPAR	рецептор урокиназного активатора плазминогена
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что антикоагулянты могут благоприятно влиять на выживаемость онкологических больных, при этом большая роль отводится НМГ [1—5].

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании сложных механизмов взаимодействия между опухолью и системой гемостаза в области профилактики и терапии ВТЭ. Наличие злокачественной опухоли расценивается как независимый фактор высокого риска ВТЭ [6; 7].

У больных со злокачественными новообразованиями риск развития ВТЭ в 4—8 раз выше, чем у неонкологических больных [8; 9]. Клинически ВТЭ у онкологических больных диагностируют лишь в 4—20% случаев, а по результатам аутопсий частота выявления ВТЭ может превышать 50% [10; 11]. Частота развития ТЭЛА достигает 20%, причем более чем у 50% пациентов ТЭЛА остается не диагностированной при жизни [12]. Наиболее высокая частота ВТЭ отмечается у больных раком поджелудочной железы (8,1%), у пациентов с опухолями почки (5,6%), яичников (5,6%), легкого (5,1%) и желудка (4,9%) [13]. У гематологических больных высокая частота развития ВТЭ отмечается при миеломе (5%), неходжкинских лимфомах (4,8%) и лимфоме Ходжкина (4,6%) [14]. При распространенном раке риск развития ВТЭ еще выше, и выраженность гиперкоагуляции может служить прогностическим фактором стадии заболевания [15].

ВТЭ могут быть первыми клиническими проявлениями скрытых злокачественных опухолей. Взаимосвязь между активацией системы свертывания крови и ростом опухоли известна с 1865 г., когда Арман Труссо впервые описал клинические проявления первичной, или идиопатической, венозной тромбоземболии при скрыто развивающемся опухолевом процессе [16]. Это положение подтверждено в дальнейшем другими исследователями.

У 9—15% онкологических больных имеются первичные клинические проявления злокачественных новообразований в виде ВТЭ [10]. В течение года после проявления ВТЭ рак диагностируют примерно у 10% больных [17], в последующие 2 года — у 7%, а через 5 лет — у 34% больных [18; 19]. В клинических исследованиях выявлена связь между активацией системы гемостаза, ростом и метастазированием опухоли [20]. Таким образом, показано, что тромботические осложнения могут служить маркером скрытого рака и прогностическим фактором развития злокачественной опухоли или метастазов в ближайшие годы. Кроме того, по сравнению с неонкологическими пациентами, перенесшими тромбоз, у онкологических больных повышен риск повторных ВТЭ [21].

Риск ВТЭ у больных достигает максимума во время госпитализации, при проведении специфического противоопухолевого лечения (хирургического, химио-, гормоно- и радиотерапевтического) или поддерживающей терапии (применение стероидных гормонов, стимуляторов эритропоэза, переливание компонентов крови), а также в конце жизненного периода. По достижении ремиссии риск, как правило, снижается. ХТ увеличивает риск развития ТЭЛА в 2—6 раз [13; 17; 22]. ВТЭ ухудшают исходы противоопухолевого лечения, служат поводом для повторных госпитализаций, увеличивают продолжи-

тельность пребывания больных в стационаре и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти онкологических больных [13; 23].

Неблагоприятный прогноз при ВТЭ может быть обусловлен не только фатальными осложнениями, например ТЭЛА, но и более агрессивным течением злокачественного новообразования [24]. За последние десятилетия распространенность ВТЭ среди онкологических больных увеличилась примерно в 2 раза и продолжает расти, что связано с улучшением результатов противоопухолевой терапии, использованием более тромбогенных схем лечения при применении новейших режимов антиангиогенной ХТ и с старением популяции [25].

ПАТОГЕНЕЗ ВТЭ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

Активация коагуляции при раке — комплексный феномен различных путей взаимодействия опухолевых клеток со всеми компонентами системы гемостаза. Опухолевые клетки могут напрямую активировать коагуляционный каскад за счет следующих процессов: 1) продуцирования прокоагулянтных веществ; 2) высвобождения цитокинов; 3) прямого взаимодействия с ЭК; 4) взаимодействия с эритроцитами, моноцитами/макрофагами и тромбоцитами [3; 26; 27].

Гемостатические факторы

Опухолевые клетки синтезируют прокоагулянтные протеины, такие как TF, CP и MPs.

Прокоагулянтные протеины. Одним из ключевых прокоагулянтов является трансмембранный гликопротеин TF — первичный активатор коагуляции. При поступлении в кровь TF действует как поверхностный рецептор и кофактор активации фактора VII. Взаимодействие TF с фактором VIIa (TF/FVIIa) — ключевая реакция, инициирующая свертывание крови и обеспечивающая эффективную активацию двух других субстратов этого комплекса — факторов IX и X. В нормальных условиях уровень в крови TF очень низкий; ЭК, а также моноциты/макрофаги экспрессируют TF только при определенной стимуляции. Экспрессия TF может быть индуцирована ассоциированными с опухолью макрофагами, ЭК, провоспалительными эндогенными агонистами (TNF- α и IL-1 β), экзогенными агонистами (бактериальными липополисахаридами) или специфическими опухолевыми антигенами [28]. Ассоциированные с опухолью макрофаги продуцируют значительно больше TF, чем нормальные клетки. Циркулирующие моноциты, полученные от больных с различными типами злокачественных опухолей, выделяют TF повышенной активности [22]. Активация опухолевыми клетками тромбоцитов усиливает их адгезию и агрегацию [29].

Существуют убедительные свидетельства того, что TF является основным фактором, определяющим прогрессирование опухоли [30; 31].

Другой фактор — CP — непосредственно активирует фактор X, минуя фактор VII. Уровень CP повышен у 85% больных со злокачественными опухолями [32].

MPs представляют собой мембранные «пузырьки», или везикулы, диаметром от 100 до 1000 нм, образующиеся вследствие активации клеток либо апоптоза. В по-

следние десятилетия выяснилось, что источниками таких микрочастиц служат ЭК, тромбоциты, лейкоциты, эритроциты и гладкие мышечные клетки сосудов. Секреция опухолевыми клетками МРs и образование при гибели ЭК фрагментов клеточных мембран отражают структурные изменения сосудистого эндотелия. МРs и фрагменты клеточных мембран, обладая выраженными прокоагулянтными свойствами, усиливают процессы тромбообразования [33]. Анализ содержимого МРs показал, что они включают мРНК, микроРНК и наборы цитокинов, хемокинов, ферментов, факторов роста и сигнальных молекул и что в мембрану МРs встроены рецепторные белки. МРs выявлены в плазме больных аденокарциномой поджелудочной и молочной желез, колоректальным раком, острой лейкемией [34].

Г. Нгон и соавт. показали, что у больных колоректальным раком содержание в плазме TF, ассоциированного с МРs, в 2 раза выше, чем в контрольной группе, и его уровень положительно коррелирует с концентрацией D-димеров — маркеров активации коагуляции [35]. В другом исследовании уровень TF, ассоциированного с МРs, был значительно выше у больных диссеминированным РМЖ и раком поджелудочной железы, чем у больных «идиопатическим» острым тромбозом и недиссеминированными злокачественными опухолями [34].

Опухолевые клетки влияют также на активность фибринолитической системы благодаря экспрессии активаторов и ингибиторов фибринолиза и их рецепторов: uPA, tPA, PAI, uPAR [36]. Наиболее широко экспрессируется uPA [37]. У больных с солидными опухолями обнаружено нарушение фибринолитической активности uPA. Это послужило основой для предположения о механизмах развития ВТЭ у этих больных, т. к. процесс регуляции фибринолиза зависит в первую очередь от активности активаторов плазминогена (tPA, uPA) [36].

Провоспалительные цитокины

Опухолевые клетки синтезируют и высвобождают провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β) и проангиогенные факторы: VEGF и bFGF. Цитокины стимулируют образование в ЭК ингибитора фибринолиза PAI-1, а также повышают экспрессию клетками эндотелия TF и подавляют выработку ТМ — мембранного рецептора, играющего ключевую роль в механизме активации протеина С — одного из главных антикоагулянтов [38; 39]. Цитокины активируют также экспрессию прокоагулянтов нормальными моноцитами.

Роль эндотелия

К настоящему времени установлена важнейшая роль эндотелия сосудов в поддержании гомеостаза организма и в формировании многих патологических процессов, в том числе тромботических состояний и ДВС-синдрома, системного воспалительного ответа и местной воспалительной реакции. Эндотелий играет центральную роль в регуляции тонуса и проницаемости сосудов, процессов коагуляции, тромболизиса, воспаления и регенерации — гемоваскулярного гомеостаза. При повреждении эндотелий становится инициатором свертывания крови: активированные ЭК отвечают экспрессией молекул адгезии, повышением синтеза провоспалительных и протромботи-

ческих факторов, дальнейшим развитием окислительно-го стресса и нарушением регуляции тонуса сосудов [40].

Рост опухоли может создавать условия для тромбообразования за счет прямого повреждения сосудов в процессе инвазии, замедления кровотока при сдавлении сосудов и их инфильтрации [9].

Таким образом, нарушение функции эндотелия у онкологических больных характеризуется подавлением синтеза антитромбогенных факторов и повышением синтеза протромбогенных факторов, что имеет существенное значение для формирования сосудистых тромбов. У большинства онкологических больных повышены уровни V, VIII, IX и XI факторов, а также содержание маркеров активации гемостаза (фрагментов протромбина 1 + 2, тромбин-антитромбинового комплекса, фибринопептида А и D-димеров). Активация системы гемостаза под действием опухолевых прокоагулянтов, воспалительных цитокинов, макрофагов и тканевого фактора моноцитов, нарушение функции сосудистого эндотелия, а также повышение функциональной активности тромбоцитов приводят к появлению тромбина и отложению фибрина в сосудистом русле. Необходимость адекватной терапии тромбофилии антикоагулянтами у онкологических пациентов на всех этапах лечения не вызывает сомнений [13; 15; 21; 41].

Национальная глобальная онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) объединяет 20 ведущих онкологических центров, которые составляют и распространяют клинические рекомендации по онкологии. NCCN опубликовала в 2006 г. рекомендации по использованию антикоагулянтов в профилактике и лечении ВТЭ у онкологических больных, основанные на результатах изучения рандомизированных клинических исследований за 1996—2005 гг. [42]. Ежегодно эксперты пересматривают рекомендации и вносят в них поправки на основе анализа публикаций, представленных в базах данных Medline, Cancerlit, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, а также материалов ежегодных заседаний Американского общества клинической онкологии (ASCO — American society of clinical oncology) и Европейского общества по медицинской онкологии (ESMO — European society for medical oncology) [43].

Рекомендации содержат исчерпывающую информацию по различным аспектам: ВТЭ на фоне скрытого рака; профилактика ВТЭ в онкохирургии, во время ХТ или гормонотерапии; профилактика ВТЭ, обусловленных установкой центрального венозного катетера; лечение ВТЭ у онкологических больных, а также влияние антикоагулянтов на прогноз при злокачественном новообразовании.

Рекомендации ASCO включают следующие основные положения: 1) все госпитализированные онкологические больные должны рассматриваться как кандидаты на антикоагулянтную профилактику ВТЭ в отсутствие кровотечения или других противопоказаний; 2) общепринятая антикоагулянтная профилактика в амбулаторных условиях не рекомендуется, за исключением случаев, когда больные получают талидомид или леналидомид; 3) больным, перенесшим хирургические вмешательства большого объема и не имеющим высокого риска крово-

течения, показана медикаментозная профилактика ВТЭ продолжительностью 4 нед; 4) НМГ являются препаратами выбора как для первоначального, так и последующего лечения онкологических больных с установленным диагнозом ТЭЛА; 5) Для изучения влияния антикоагулянтов на выживаемость онкологических больных требуются дополнительные исследования. Следует предлагать больным участие в клинических исследованиях по оценке эффективности антикоагулянтной терапии, назначенной дополнительно к стандартной противоопухолевой терапии.

РОЛЬ ТРОМБИНА В РАЗВИТИИ, РОСТЕ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения J. S. Palumbo и соавт. подтвердили предположение о том, что на месте возникновения опухоли происходит усиленное местное образование тромбина, ускоряющее как пролиферацию, так и последующую диссеминацию опухолевых клеток [44]. Механизмы ангиогенного действия гемостатических белков предполагают прямое взаимодействие с ЭК, а также воздействие на другие регуляторы ангиогенеза [45]. Усиление ангиогенеза под действием компонентов свертывающей системы способствует росту опухоли и ее метастазированию. В лабораторных исследованиях F. Ricklcs и соавт. показано, что TF необходим для синтеза VEGF опухолевыми клетками. Выявлена тесная корреляция между экспрессией этих двух факторов и ангиогенезом *in vivo* [46].

Результаты последующих исследований J. Zain и соавт. доказали, что тромбин играет ключевую роль в развитии, росте и метастазировании рака, т. к. влияет на образование фибрина, активацию тромбоцитов, проницаемость сосудов, миграцию клеток, а также на пролиферацию и индукцию таких проангиогенных и прометастатических факторов, как VEGF [47].

M. Wojtukiewicz и соавт. установлено, что ангиогенез усиливается не только под действием TF, но и под действием тромбина, фибриногена, фибрина, активаторов плазминогена и тромбоцитов, в то время как ингибиторы свертывания подавляют образование сосудов в опухолевой ткани [48]. Компоненты системы плазминоген — плазмин принимают участие в пролиферации, апоптозе, миграции и инвазии клеток, а также в ангиогенезе [49].

Активации функции тромбоцитов придается большое значение не только в тромбообразовании, но и в опухолевом ангиогенезе и метастазировании. Активированные тромбоциты, выделяя ангиогенные факторы роста (VEGF, bFGF и PDGF), способны влиять на опухолевый ангиогенез [50]. Повышенный уровень VEGF сопровождается усилением инвазивности, склонностью к рецидивам и худшим прогнозом [51].

A. Da Silva de Oliveira и соавт. считают подавление повышенной экспрессии TF в опухолевых клетках одним из перспективных путей борьбы со злокачественными новообразованиями [52].

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ГЕПАРИНОВ

В ходе большого числа фундаментальных исследований показана эффективность гепаринов в ингибиро-

вании роста первичной опухоли и развития метастазов, в блокировании адгезии и миграции раковых клеток и влиянии на неоангиогенез, индуцированный опухолью. Обзор исследований, посвященных влиянию гепаринов на первичный рост опухоли и метастазирование у моделей экспериментальных животных, представлен Т. М. Niers и соавт. на основании публикаций за 1960—2005 гг. [53]. Экспериментальные исследования Н. Engelberg подтвердили предположение, что НФГ и другие гликозаминогликаны могут тормозить опухолевую прогрессию [54].

Возможные механизмы противоопухолевого действия гепаринов авторы связывают с подавлением гепараз опухолевых клеток, способствующих инвазии и метастазированию, а также селектинов на поверхности клеток [55; 56].

S. A. Mousa и К. В. Johansen получены экспериментальные данные об ингибирующем эффекте гепаринов на ангиогенез путем воздействия как на TF (компонент ряда сигнальных путей клеточного цикла), так и на пролиферацию ЭК. Показано также, что НМГ тинзапарин, стимулируя выделение ингибитора внешнего пути свертывания крови (ингибитор пути тканевого фактора), способен подавлять формирование тубулярных структур макроvasкулярными эндотелиоцитами, индуцированное, в свою очередь, bFGF [57].

M. Marchetti и соавт. исследовали способность НФГ и НМГ (далтепарина и эноксапарина) ингибировать неоангиогенез, индуцированный опухолевыми клетками человека (при лейкозах, РМЖ и МРЛ), а также стандартными проангиогенными факторами (VEGF, bFGF, TNF- α). Результаты подтвердили значительную антиангиогенную активность НМГ по сравнению с НФГ в подавлении неоангиогенеза, индуцированного опухолевыми клетками и рекомбинантными цитокинами [58].

При этом наблюдается зависимость ингибирующего воздействия от ММ гепаринов: олигосахариды, содержащие до 10 оснований, ингибировали биологическую активность bFGF, в то время как гепарины, состоящие менее чем из 18 сахаридов, подавляли связывание VEGF с рецепторами ЭК [59].

НФГ, используемые в клинике, имеют ММ 12—14 кДа. С помощью химической или ферментативной деполимеризации из НФГ получены препараты НМГ (далтепарин, эноксапарин, надропарин) с ММ 4—6,5 кДа (4—40 моносахаридов). Снижение ММ до 5,4 кДа (18—19 моносахаридных остатков) вызывает значительные качественные изменения активности гепарина. Фракции гепарина с ММ ниже этой величины после образования комплекса с антитромбином III ингибируют фактор Ха (т. е. обладают только анти-Ха активностью), а гепарины с большей ММ инактивируют также тромбин (анти-IIa активность) и фактор Ха (анти-Ха активность) [60].

Фундаментальные экспериментальные исследования взаимодействия раковых клеток с микрососудистыми ЭК человека *in vitro* проведены А. Vignoli и соавт. [61]. Они оценивали способность бемипарина (НМГ второго поколения) и ультранизкомолекулярного гепарина (RO-14) ингибировать неоангиогенез, индуцированный различными опухолевыми клетками (лейкозными, РМЖ и МРЛ). Бемипарин и RO-14 проявили дозозависимые ин-

гибирующие свойства в подавлении неоангиогенеза, который индуцируется средой, кондиционированной раковыми клетками, в частности формирования тубулярных структур микрососудистыми ЭК и миграции ЭК. Оба препарата также подавляли неоангиогенез, стимулированный очищенными VEGF и FGF-2 [61].

Исследования показали, что НМГ второго поколения и новый ультранизкомолекулярный гепарин (RO-14) (как и НМГ первого поколения и НФГ) проявляют антиангиогенную активность в условиях неоангиогенеза, индуцированного опухолевыми клетками. Эти данные свидетельствуют в пользу применения препаратов указанной группы в составе адьювантной терапии при лечении онкологических больных [61].

В последнее время в клинике стал доступен бемипарин (в России — Цибор) — НМГ второго поколения. Он характеризуется самой низкой среди НМГ средней ММ олигосахаридных цепей — 3,6 кДа (разброс от 3,0 до 4,2 кДа), более точно определенным составом полисахаридных цепей, улучшенным отношением anti-FXa/anti-FIIa и, возможно, более благоприятным профилем безопасности (т. е. пониженным риском геморрагий).

ВЛИЯНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Обнаружение связи некоторых механизмов тромбообразования с ростом опухоли позволило предположить, что антикоагулянты могут оказывать противоопухолевое действие. Проведен ретроспективный анализ результатов различных исследований по изучению возможного влияния антикоагулянтов на выживаемость онкологических больных. В этот анализ были включены сравнительные исследования эффективности НМГ и НФГ в терапии острых ВТЭ, исследования эффективности непрямых антикоагулянтов в профилактике рецидива ВТЭ, а также исследования выживаемости онкологических больных без ВТЭ, получавших НМГ в процессе ХТ или симптоматического лечения.

Эти исследования, несмотря на частично противоречивые и неубедительные результаты, выявили благотворное влияние НМГ на выживаемость онкологических пациентов, которое не может быть объяснено только профилактикой ВТЭ, но, возможно, связано с противоопухолевым действием этих препаратов.

НФГ и НМГ в начальном лечении ВТЭ. Возможности антикоагулянтной терапии в замедлении прогрессирования опухолевого роста и повышении выживаемости выявлены L. R. Zacharski и соавт. в рандомизированных клинических исследованиях, проведенных у пациентов ($n = 491$), получавших ХТ и лучевую терапию (189 человек одновременно получали варфарин) [62].

Первые, кто показал заметное улучшение результатов лечения больных с ВТЭ при применении НМГ по сравнению с НФГ, были P. Prandoni и соавт. [63]. Они провели ретроспективный анализ результатов лечения проксимального ТГВ у 170 пациентов, из которых 85 (включая 15 онкологических больных) получали внутривенно НФГ и 85 (включая 18 онкологических больных) — НМГ подкожно в течение 10 дней, а затем кумарин в течение 3 мес. Через 6 мес наблюдения частота повторных ВТЭ в группе, получавшей НФГ, составила 14,2% (12 из 85 больных)

против 7% (6 из 85) в группе, получавшей НМГ ($p = 0,02$). Смертность среди онкологических больных, получавших НФГ, составила 44% (8 из 18), среди получавших НМГ — 7,06% (1 из 15); абсолютный риск смерти снизился на 70,6% [63].

Аналогичное исследование эффективности НМГ и НФГ в лечении больных с ТГВ проведено D. Green и соавт. [64]. Из 219 больных, получавших НФГ, онкологическими заболеваниями страдали 49 человек, а из 213, получавших НМГ, — 46 человек. Смертность больных, получавших НФГ, составила 28,6% (14 из 49), а получавших НМГ — 15% (7 из 46).

Во многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании, выполненном R. D. Hull и соавт. [65], также подтверждено преимущество НМГ в лечении онкологических больных с острыми ВТЭ. В течение 6 мес наблюдения умерли 10 пациентов из 213, получавших НМГ (4,7%), против 21 пациента (9,6%) из 219, получавших внутривенно гепарин; снижение риска составило 51% ($p = 0,049$). Новые эпизоды ВТЭ отмечались у 2,8% (6 из 213) больных, получавших НМГ, и у 6,9% (15 из 219) больных, получавших внутривенно НФГ ($p = 0,07$). Кровотечения, связанные с терапией, были у 5,0% больных, получавших НФГ, и у 0,5% больных, получавших НМГ ($p = 0,006$) [65].

В более поздних метаанализах исследований, сравнивавших результаты лечения острых ВТЭ у больных, получавших НМГ или НФГ, получены статистически значимые различия выживаемости. Повышение выживаемости выявлено у онкологических больных, получавших НМГ, независимо от антитромботического эффекта. Снижение смертности отмечалось при различных видах рака. Данный феномен не был обусловлен различиями частоты развития ВТЭ и фатальной ТЭЛА или кровотечений, и на него не влияли другие прогностические факторы. L. R. Dolovich и соавт. также проведен анализ эффективности и безопасности НФГ и НМГ при лечении острых ВТЭ по данным 13 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в базах данных Medline и Health. При этом не выявлено статистически значимых различий по риску рецидивов ВТЭ (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,65 до 1,12), ТЭЛА (ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,64 до 1,62) и кровотечений (ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,37 до 1,05). Установлено статистически значимое снижение смертности у больных, получавших НМГ (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,59 до 0,98) [66].

S. Siragusa и соавт. [67] проведен анализ результатов 13 исследований по базам данных Medline и Embase (1980—1994 гг.) и сопоставлены эффективность и безопасность НМГ и НФГ у больных с острыми ВТЭ. Частота рецидивов ВТЭ в течение 90 дней после начала лечения НМГ и НФГ составила 2,7 и 6,4% ($p = 0,006$), частота тяжелых кровотечений — 3 и 6,7% ($p = 0,01$) соответственно. Смертность больных злокачественными опухолями при лечении НМГ и НФГ достигала 14 и 28% соответственно (ОР 0,33 при 95% ДИ от 0,1 до 0,8; $p = 0,01$) [67]. Увеличение выживаемости выявлено также M. K. Gould и соавт. при изучении материалов 11 рандомизированных исследований (Medline) по оценке эффективности НМГ и НФГ при острых ВТЭ. Обнаружены статистически значимое снижение смертности в период наблюдения от 3 до 6 мес при лечении НМГ (ОР 0,1 при 95% ДИ от 0,53 до 0,94; $p = 0,02$)

и снижение частоты кровотечений (ОР 0,57 при 95% ДИ от 0,33 до 0,99; $p = 0,047$). Эффективность НМГ и НФГ в снижении риска повторных ВТЭ оказалась одинаковой (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,63 до 1,14; $p > 0,2$) [68].

А. Y. Lee и соавт. ретроспективно проанализировали результаты рандомизированного многоцентрового исследования, в котором изучалась эффективность 6-месячной терапии далтепарином или производным кумарина. Авторы оценивали риск повторного развития ВТЭ в течение 6 мес у больных, получавших далтепарин ($n = 336$) и варфарин ($n = 336$). На фоне лечения далтепарином частота ВТЭ была гораздо ниже — 9% против 17% (ОР 0,48; $p = 0,002$) без повышения риска кровотечений и частоты летальных исходов за 6-месячный период. В отсутствие метастазов вероятность смерти при лечении далтепарином и пероральными антикоагулянтами составила 20 и 36% соответственно (отношение шансов 0,50; $p = 0,03$). В то же время у больных диссеминированными злокачественными опухолями смертность достоверно не отличалась [69].

P. Thodiyil и соавт. высказано предположение, что улучшение результатов лечения онкологических больных обусловлено не только антитромботическим, но и противоопухолевым эффектом антикоагулянтов [70].

R. J. Hettiarachchi и соавт. по результатам ретроспективного анализа 9 работ на основании лечения 3500 пациентов с ВТЭ (из них 629 — онкологических) подтвердили, что применение НМГ повышает выживаемость: 3-месячная смертность в группе пациентов, получавших НМГ, составила 15% (46 из 306) против 22% (71 из 323) в группе НФГ (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,40 до 0,93 в пользу НМГ). Различия не были связаны с частотой фатальных кровотечений или тромботических осложнений (1,1% против 1,3%). Различия 3-месячной смертности в группах сохранялись после корректировки на прогностические факторы (возраст, пол, гистология опухоли). Это подтвердило данные о том, что НМГ могут обладать непосредственной противоопухолевой активностью [71].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о преимуществах НМГ перед НФГ в улучшении выживаемости онкологических пациентов с ВТЭ независимо от антитромботического эффекта.

Анализ многочисленных рандомизированных исследований, проведенных за последние 30 лет с участием разных групп больных, показал, что эффективная профилактика и лечение ВТЭ могут положительно влиять на течение заболевания и результаты противоопухолевой терапии, сократить расходы на лечение и, самое главное, снизить смертность онкологических больных. Результаты различных рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии НМГ на выживаемость пациентов с определенными видами опухолей. Этот эффект не может быть объяснен исключительно предотвращением тромбозов, и поэтому его относят к «неантикоагуляционным» эффектам гепарина.

ВЛИЯНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ БЕЗ ВТЭ

Признание того, что активация свертывания крови обеспечивает благоприятные условия для роста опухоле-

вых клеток, проложило путь к клиническим исследованиям, оценивающим противоопухолевый эффект антикоагулянтов [72]. Угнетение системы свертывания крови с помощью НФГ или НМГ может нарушить биологические особенности опухоли и увеличить продолжительность жизни независимо от прямого действия на частоту развития ВТЭ.

Положительное влияние антикоагулянтов на выживаемость доказано В. Lebeau и соавт. в рандомизированном клиническом исследовании с участием 277 больных МРЛ, из которых 138 получали (139 не получали) гепарин подкожно в течение 5 нед ХТ [73]. Выявлены 37% против 23% ($p = 0,004$) полных ответов на лечение и повышение медианы выживаемости (317 дней против 261 дня; $p = 0,01$) у пациентов, получавших одновременно с ХТ гепарин. Повышение выживаемости отмечено в группе с ограниченным процессом ($p = 0,03$), но не с распространенным ($p = 0,31$). Анализ результатов 5 рандомизированных контролируемых исследований из базы Кокрановских обзоров, проведенный Е. А. Akl и соавт., подтвердил положительное влияние гепарина на выживаемость онкологических пациентов, и в частности больных с местнораспространенным МРЛ [74].

В последние десятилетия отмечен переход к использованию НМГ, которые в настоящее время являются препаратами выбора для начальной и длительной терапии ВТЭ у онкологических пациентов, так как имеют ряд преимуществ по сравнению с НФГ.

Приоритет НМГ обеспечивают предсказуемый антикоагулянтный эффект, однократное применение в сутки, сравнительно низкая токсичность (низкий риск развития тромбоцитопении и остеопороза) и благоприятный профиль безопасности в популяциях онкологических больных, подтвержденный в ряде долгосрочных исследований (FAMOUS, CLOT, PRODIGE и др.) [75].

G. F. von Tempelhoff и соавт. провели проспективные рандомизированные исследования по оценке выживаемости онкологических больных, получавших в послеоперационном периоде в течение 7 дней НМГ или НФГ в профилактических дозах [76]. Среди 324 больных, прооперированных по поводу РМЖ или опухолей органов малого таза, смертность в группе, получавшей НМГ, составила 5,7%, а в группе, получавшей НФГ, — 15,6% ($p = 0,005$). Эти результаты свидетельствовали об увеличении продолжительности жизни (более 650 дней; $p = 0,0066$) больных РМЖ с неблагоприятным прогнозом даже после короткого курса лечения НМГ (по сравнению с НФГ).

В рандомизированном исследовании M. Altinbas и соавт. оценивали результаты лечения 84 больных МРЛ, из которых 42 получали стандартную ХТ (циклофосфамид, винкристин, эпирубицин) и 42 — ХТ в сочетании с далтепарином в дозе 5 МЕ 1 раз в день в течение 18 нед. Результаты показали, что при сочетании ХТ с далтепарином значительно выше общая частота ответа опухоли на лечение (69,2% против 42,5%; $p = 0,07$), а также медиана безрецидивной продолжительности жизни (10 мес против 6 мес; $p = 0,01$) и медиана общей продолжительности жизни (13 мес против 8 мес; $p = 0,01$). Достоверность различий сохранялась как для местнораспространенных, так и для диссеминированных форм МРЛ [77].

С. Р. Klerk и соавт. в рандомизированных исследованиях MALT изучали влияние НМГ на выживаемость онкологических пациентов: 148 больных с метастатическим или местнораспространенным инкурабельным солидным процессом получали в течение 6 нед НМГ (надропарин) и 154 больных — плацебо в сочетании со стандартной терапией. Медиана продолжительности жизни была незначительно больше в группе получавших НМГ (8 мес против 6,6 мес; $p = 0,021$). Отмечено существенное повышение выживаемости пациентов с продолжительностью жизни более 6 мес. В группе больных с благоприятным прогнозом эти различия были еще более значимы — 15,4 и 9,4 мес соответственно. Выживаемость в течение 12 мес больных, получавших НМГ, составила 39% против 27% в группе плацебо, в течение 24 мес — 21 и 11% соответственно [78].

В исследовании FAMOUS 385 больных с диссеминированным опухолевым процессом были рандомизированы в группу лечения НМГ далтепарином в низких дозах (5000 МЕ/сут) или плацебо на протяжении 1 года. Достоверных различий по годичной, а также 2- и 3-летней выживаемости между группами не было (46, 27 и 21% в группе, получавшей НМГ, против 41, 18 и 12% в группе, получавшей плацебо; $p = 0,19$). Тем не менее лечение далтепарином сопровождалось увеличением средней продолжительности жизни (43 мес против 24 мес; $p = 0,03$) в подгруппе больных с относительно благоприятным прогнозом на момент включения в исследование. В группе, получавшей НМГ, 2- и 3-летняя выживаемость составила соответственно 78 и 55% против 60 и 36% в группе, получавшей плацебо ($p = 0,03$) [79]. Эти наблюдения подтверждают потенциальную возможность влияния далтепарина на биологию опухоли.

В рандомизированном исследовании К. Sideras и соавт. с участием 141 больного распространенным РМЖ или раком толстой кишки, легкого или предстательной железы проводилась стандартная терапия в сочетании с далтепарином или без него, при этом не наблюдалось статистически значимых различий между сравниваемыми группами, хотя небольшой объем выборки мог обусловить недостаточную статистическую мощность исследования [80].

Н. М. Kudereg и соавт. на основании результатов метаанализа 11 рандомизированных клинических исследований показали, что использование антикоагулянтов у онкологических больных без ВТЭ существенно снижает годичную общую смертность (ОР 0,905 при 95% ДИ от 0,847 до 0,967; $p = 0,003$). При использовании НМГ ОР смерти составил 0,877 (95% ДИ от 0,789 до 0,975; $p = 0,015$), а при использовании варфарина — 0,942 (95% ДИ от 0,854 до 1,040; $p = 0,239$). Массивные кровотечения развивались в группе получавших НМГ гораздо реже, чем у больных, получавших варфарин ($p < 0,0001$). По мнению авторов, повышение выживаемости при использовании антикоагулянтов могло зависеть от типа опухоли [81].

А. Lazo-Langner и соавт. провели тщательный анализ влияния НМГ на выживаемость онкологических больных по данным рандомизированных исследований и систематических обзоров, представленных в базах данных Medline, Embase, HealthSTAR и Кокрановского со-

общества. По мнению авторов, результаты клинических исследований однозначно доказывают, что НМГ повышают выживаемость онкологических больных даже в случае распространенного процесса. В то же время многие вопросы остаются без ответа. Авторы рекомендуют дальнейшие исследования влияния различных НМГ, их доз и продолжительности лечения при разных типах опухолей и стадиях заболевания с целью обеспечения наибольшей выживаемости [82].

Накопленные клинические данные позволили М. S. Cunningham и соавт. утверждать, что повышение выживаемости онкологических больных без ВТЭ при использовании НМГ может быть объяснено непосредственным влиянием НМГ на биологию опухолевой клетки ввиду сложных механизмов обратной связи, существующих между опухолевыми клетками, системой гемостаза и сосудистыми ЭК [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТГВ и ТЭЛА являются наиболее частыми осложнениями злокачественного процесса и одной из ведущих причин смерти онкологических больных. Протромботическое состояние обусловлено способностью опухолевых клеток взаимодействовать со всеми компонентами системы гемостаза, продуцируя и секретируя собственные прокоагулянтные и фибринолитические вещества, провоспалительные цитокины и проангиогенные факторы и стимулируя протромботические свойства ЭК, тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов. Связь некоторых механизмов тромбообразования с опухолевым ростом позволила предположить, что антикоагулянты способны оказывать противоопухолевое действие.

Результаты многочисленных исследований, проведенных в последние 30 лет, свидетельствуют, что первичная профилактика с помощью НФГ или НМГ может не только уменьшить частоту развития ТГВ и фатальной ТЭЛА, но и повысить общую эффективность терапии и выживаемость онкологических больных.

На основании тщательного анализа результатов рандомизированных исследований и систематических обзоров, представленных в базах данных Medline, Embase, HealthSTAR и Кокрановского сообщества, доказано преимущество НМГ в сравнении с НФГ в улучшении выживаемости онкологических больных. Эти результаты не могут быть объяснены только профилактикой тромботических осложнений, но могут быть обусловлены противоопухолевым действием гепаринов. НМГ представляют собой разнородную группу препаратов деполимеризованного гепарина. НМГ второго поколения (бемипарин) проявляют антиангиогенную активность в условиях неоангиогенеза, индуцированного опухолевыми клетками.

Для подтверждения этих обнадеживающих данных необходимы рандомизированные контролируемые исследования данной группы препаратов в составе адъювантной терапии злокачественных новообразований. Проблема противоопухолевой активности гепаринов нуждается в дальнейшем изучении; тем не менее однозначно доказано, что лечение гепаринами улучшает прогноз у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boccaccio C., Comoglio P. M. A functional role for hemostasis in early cancer development // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 8579—8582.
2. Heit J. A. Cancer and venous thromboembolism: scope of the problem // *Cancer Control.* — 2005. — Vol. 12. — P. 31—38.
3. Mousa S. A. Antithrombotics in thrombosis and cancer // *Hämostaseologie.* — 2005. — Vol. 25. — P. 380—386.
4. Comparative assessment of low-molecular-weight heparins in cancer from the perspective of patient outcomes and survival / Falanga A., Vignoli A., Diani E., Marchetti M. // *Patient Relat. Outcome Meas.* — 2011. — Vol. 2. — P. 175—188.
5. Franchini M., Mannucci P. M. Thrombin and Cancer: From Molecular Basis to Therapeutic Implications // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2012. — Vol. 38. — P. 95—101.
6. Cancer and venous thromboembolism / Piccioli A., Falanga A., Baccaglini U., Marchetti M., Prandoni P. // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2006. — Vol. 32. — P. 694—699.
7. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis // *Semin Hematol.* — 2007. — Vol. 44, N 2. — P. 62—69.
8. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis / Blom J. W., Doggen C. J., Osanto S., Rosendaal F. R. // *JAMA.* — 2005. — Vol. 293. — P. 715—722.
9. Noble S., Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis // *Br. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 102, Suppl. 1. — P. 2—9.
10. Sallah S., Wan J., Nguyen N. Venous thrombosis in patients with solid tumours determination of frequency and characteristics // *Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 87. — P. 575—579.
11. Gomes M. P., Deitcher S. R. Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients // *Oncology (Huntingt).* — 2003. — Vol. 17. — P. 126—135.
12. Hillen H. F. P. Thrombosis in cancer patients // *Ann. Oncol.* — 2000. — Vol. 11, Suppl. 3. — P. 273—276.
13. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients / Khorana A. A., Francis C. W., Cula-kova E., Kuderer N. M., Lyman G. H. // *Cancer.* — 2007. — Vol. 110. — P. 2339—2346.
14. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma / Komrokji R. S., Uppal N. P., Khorana A. A., Lyman G. H., Kaplan K. L., Fisher R. I., Francis C. W. // *Leuk. Lymphoma.* — 2006. — Vol. 47. — P. 1029—1033.
15. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism / Sørensen H. T., Mellekjaer L., Olsen J. H., Baron J. A. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1846—1850.
16. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens // *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris.* — 2nd ed. — Paris: Bailliére, 1865. — Vol. 3. — P. 654—712.
17. Lee A. Y., Levine M. N. Venous thromboembolism and cancer risks and outcomes // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107, Suppl. 1. — P. 17—21.
18. Aderka D., Brown A., Zelikovski A., Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer // *Cancer.* — 1986. — Vol. 57. — P. 1846—1849.
19. Piccioli A., Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer // *Acta Haematol.* — 2001. — Vol. 106. — P. 13—17.
20. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway / Miller G. J., Bauer K. A., Howarth D. J., Cooper J. A., Humphries S. E., Rosenberg R. D. // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 2. — P. 2107—2114.
21. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data / Levitan N., Dowlati A., Remick S. C., Tahsildar H. I., Sivinski L. D., Beyth R., Rimm A. A. // *Medicine (Baltimore).* — 1999. — Vol. 78. — P. 285—289.
22. Rickles F. R., Levine M. N. Epidemiology of thrombosis in cancer // *Acta Haematol.* — 2001. — Vol. 106. — P. 6—12.
23. Piatek C., O'Connell C. L., Liebman H. A. Treating Venous Thromboembolism in Patients With Cancer // *Expert. Rev. Hematol.* — 2012. — Vol. 5, N 2. — P. 201—209.
24. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients / Mandala M., Reni M., Cascinu S., Barni S., Floriani I., Cereda S., Berardi R., Mosconi S., Torri V., Labianca R. // *Ann. Oncol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 1660—1665.
25. Connolly G. C., Khorana A. A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score // *Thromb. Res.* — 2010. — Vol. 125 (suppl. 2). — P. S1—S7.
26. Sampson M., Kakkar A. Coagulation proteases and human cancer // *Biochem. Soc. Trans.* — 2002. — Vol. 30. — P. 201—207.
27. Falanga A., Panova-Noeva M., Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2009. — Vol. 22. — P. 49—60.
28. Furie B., Furie B. C. Mechanisms of thrombus formation // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 938—949.
29. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations / Buller H. R., van Doornaal F. F., van Sluis G. L., Kamphuisen P. W. // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5, Suppl. 1. — P. 246—254.
30. Tissue factor in cancer and angiogenesis: the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization, and cancer coagulopathy / Rak J., Milsom C., May L., Klement P., Yu J. // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2006. — Vol. 32. — P. 54—70.
31. Palumbo J. S. Mechanisms Linking Tumor Cell-Associated Procoagulant Function to Tumor Dissemination // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2008. — Vol. 34, N 2. — P. 154—160.
32. Gordon S., Cross B. An enzyme-linked immunosorbent assay for cancer procoagulant and its potential as a new tumor marker // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 5229—5234.
33. Membrane microparticles: two sides of the coin / Hugel B., Martinez M. C., Kunzelmann C., Freyssinet J. M. // *Physiology.* — 2005. — Vol. 20. — P. 22—27.
34. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? / Tesselaar M. E., Romijn F. P., Van Der Linden I. K., Prins F. A., Bertina R. M., Osanto S. // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5, N 3. — P. 520—527.
35. Tissue factor-positive microparticles: cellular origin and association with coagulation activation in patients with colorectal cancer / Hron G., Kollars M., Weber H., Sagaster V., Quehenberger P., Eichinger S., Kyrle P. A., Weltermann A. // *Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 97. — P. 119—123.
36. Kwaan H. C., Keet H. N. Fibrinolysis and cancer // *Semin. Thromb. Hemostasis.* — 1990. — Vol. 16. — P. 230—235.
37. Production of an active urokinase by leukemia cells: a novel distinction from cell lines of solid tumors / Stephens R., Alitalo R., Tapiovaara H., Vaheri A. // *Leuk. Res.* — 1988. — Vol. 12. — P. 419—422.
38. Progress of fibrinolysis during tumor necrosis factor infusions in humans. Concomitant increase in tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, and fibrin(ogen) degradation products / van Hinsbergh V. W., Bauer K. A., Kooistra T., Klufft C., Dooijewaard G., Sherman M. L., Nieuwenhuizen W. // *Blood.* — 1990. — Vol. 76. — P. 2284—2289.
39. Van de Wouwer M., Collen D., Conway E. M. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1374—1383.
40. Barac A., Campia U., Panza J. A. Methods for evaluating endothelial function in humans // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49. — P. 748—760.
41. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States / Khorana A. A., Dalal M., Lin J., Connolly G. C. // *Cancer.* — 2013. — Vol. 119, N 3. — P. 648—655.
42. Venous thromboembolism and cancer: Guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) / Mandalá M., Falanga A., Piccioli A., Prandoni P., Pogliani E. M., Labianca R., Barni S. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2006. — Vol. 59. — P. 194—204.
43. Mandalá M., Falanga A., Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* — 2011. — Vol. 22, Suppl. 6. — P. vi85—vi92.
44. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells / Palumbo J. S., Kombrinck K. W., Drew A. F., Grimes T. S., Kiser J. H., Degen J. L., Bugge T. H. // *Blood.* — 2000. — Vol. 96. — P. 3302—3309.
45. Staton C., Brown N. J., Lewis C. The role of fibrinogen and related fragments in tumour angiogenesis and metastasis // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2003. — Vol. 3, N 7. — P. 1105—1120.

46. Rickles F., Shoji M., Abe K. The role of the hemostatic system in tumor growth, metastasis, and angiogenesis tissue factor is a bifunctional molecule capable of inducing both fibrin deposition and afigiogenesis in cancer // *Int. J. Hematol.* — 2001. — Vol. 73, N 2. — P. 145—150.
47. Concentration-dependent dual effect of thrombin on impaired growth/apoptosis or mitogenesis in tumor cells / Zain J., Huang Y. Q., Feng X., Nierodzki M. L., Li J. J., Karpatkin S. // *Blood.* — 2000. — Vol. 95, N 10. — P. 3133—3138.
48. Wojtukiewicz M., Sierko E., Rak J. Contribution of the haemostatic system to angiogenesis in cancer // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2004. — Vol. 30, N 1. — P. 5—20.
49. Kwaan H. C., McMahon B. The Role of Plasminogen-Plasmin System in Cancer // *Cancer and Coagulation* / Green D., Kwaan H. C. (eds). — Chicago: Springer Science + Business Media LLC, 2009. — 339 p.
50. Platelet-endothelial interaction in tumor angiogenesis and microcirculation / Manegold P. C., Hutter J., Pahernik S. A., Messmer K., Delian M. // *Blood.* — 2003. — Vol. 101. — P. 1970—1976.
51. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer / Thornton A. D., Ravn P., Winslet M., Chester K. // *Br. J. Surg. Society Ltd.* — 2006. — Vol. 93, N 12. — P. 1456—1463.
52. Inhibition of tissue factor by ixolaris reduces primary tumor growth and experimental metastasis in a murine model of melanoma / Da Silva de Oliveira A., Lima L. G., Mariano-Oliveira A., Machado D. E., Nasciutti L. E., Andersen J. F., Petersen L. C., Francischetti I. M. B., Monteiro R. Q. // *Thromb. Res.* — 2012. — Vol. 130, N 3. — P. 163—170.
53. Mechanisms of heparin induced anti-cancer activity in experimental cancer models / Niers T. M., Klerk C. P., DiNisio M., Van Noorden C. J. F., Billerc H. R., Reitsma P. H., Richel D. J. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2007. — Vol. 61, N 3. — P. 195—207.
54. Engelberg H. Actions of heparin that may affect the malignant process // *Cancer.* — 1999. — Vol. 85. — P. 257—272.
55. The impact of heparanase and heparin on cancer metastasis and angiogenesis / Vlodavsky I., Abboud-Jarrous G., Elkin M., Naggi A., Casu B., Sasisekharan R., Ilan N. // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* — 2006. — Vol. 35. — P. 116—127.
56. P-selectin- and heparanase-dependent antimetastatic activity of non-anticoagulant heparins / Hostettler N., Naggi A., Torri G., Ishai-Michaeli R., Casu B., Vlodavsky I., Borsig L. // *FASEB J.* — 2007. — Vol. 21. — P. 3562—3572.
57. Mousa S. A., Johansen K. B. Anti-cancer efficacy of low molecular weight heparin in thrombosis-associated tumor growth // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5, Suppl. 2. — P. 525.
58. Endothelial capillary tube formation and cell proliferation induced by tumor cells are affected by low molecular weight heparins and unfractionated heparin / Marchetti M., Vignoli A., Russo L., Balducci D., Pagnoncelli M., Barbui T., Falanga A. // *Thromb. Res.* — 2008. — Vol. 121, N 5. — P. 637—645.
59. Castelli R., Porro F., Tarsia P. The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties // *Vase Med.* — 2004. — Vol. 9, N 3. — P. 205—213.
60. Bauer K. A., Rosenberg R. D. Role of antithrombin III as a regulator of in vivo coagulation // *Semin. Hematol.* — 1991. — Vol. 28. — P. 10—18.
61. LMWH bemiparin and ULMWH RO-14 reduce the endothelial angiogenic features elicited by leukemia, lung cancer, or breast cancer cells / Vignoli A., Marchetti M., Russo L., Cantalino E., Diani E., Bonacina G., Falanga A. // *Cancer Invest.* — 2011. — Vol. 29, N 2. — P. 153—161.
62. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study No. 75 / Zacharski L. R., Henderson W. G., Rickles F. R., Forman W. B., Cornell C. J., Jr., Forcier R. J., Edwards R. L., Headley E., Kim S. H., O'Donnell J. F., O'Dell R., Tornyoys K., Kwaan H. C. // *Cancer.* — 1984. — Vol. 53. — P. 2046—2052.
63. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis / Prandoni P., Lensing A. W., Büller H. R., Carta M., Cogo A., Vigo M., Casara D., Ruol A., ten Cate J. W. // *Lancet.* — 1992. — N 339. — P. 441—445.
64. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight heparin versus standard heparin [letter] / Green D., Hull R. D., Brant R., Pineo G. F. // *Lancet.* — 1992. — N 339. — P. 1476.
65. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis / Hull R. D., Raskob G. E., Pineo G. F., Green D., Trowbridge A. A., Elliott C. G., Lerner R. G., Hall J., Sparling T., Brettell H. R., Norton J., Carter C. J. // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326, N 15. — P. 975—982.
66. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: Examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency / Dolovich L. R., Ginsberg J. S., Douketis J. D., Holbrook A. M., Cheah G. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 181—188.
67. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-analysis / Siragusa S., Cosmi B., Piovella F., Hirsh J., Ginsberg J. S. // *Am. J. Med.* — 1996. — Vol. 100. — P. 269—277.
68. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: A meta-analysis of randomized, controlled trials / Gould M. K., Dembitzer A. D., Doyle R. L., Hastie T. J., Garber A. M. // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 800—809.
69. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators / Lee A. Y., Levine M. N., Baker R. I., Bowden C., Kakkar A. K., Prins M., Rickles F. R., Julian J. A., Haley S., Kovacs M. J., Gent M. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, N 2. — P. 146—153.
70. Thodiyil P., Kakkar A. K. Can low-molecular-weight heparins improve outcomes in patients with cancer? // *Cancer Treatment Rev.* — 2002. — Vol. 28. — P. 151—155.
71. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread / Hettiarachchi R. J., Smorenburg S. M., Ginsberg J., Levine M., Prins M. H., Büller H. R. // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 82. — P. 947—952.
72. Falanga A., Piccioli A. Effect of anticoagulant drugs in cancer // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2005. — Vol. 11, N 5. — P. 403—407.
73. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer / Lebeau B., Chastang C., Brechot J. M., Capron F., Dautzenberg B., Delaisements C., Mornet M., Brun J., Hurdebourcq J. P., Lemarie E. // *Cancer.* — 1994. — Vol. 74. — P. 38—45.
74. Parenteral anticoagulation may prolong the survival of patients with limited small cell lung cancer: A Cochrane systematic review / Akl E. A., van Doormaal F. F., Barba M., Kamath G., Kim S. Y., Kuipers S., Middeldorp S., Yosuico V., Dickinson H. O. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 27. — P. 4—14.
75. Lori-Ann Linkins. Management of venous thromboembolism in patients with cancer: role of dalteparin // *Vasc. Health. Risk. Manag.* — 2008. — Vol. 4, N 2. — P. 279—287.
76. Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: A prospective randomized double-blind trial / von Tempelhoff G. F., Harenberg J., Niemann F., Hommel G., Kirkpatrick C. J., Heilmann L. // *Int. J. Oncol.* — 2000. — Vol. 16, N 4. — P. 815—824.
77. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer / Altinbas M., Coskun H. S., Er O., Ozkan M., Eser B., Unal A., Cetin M., Soyuer S. // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 2. — P. 1266—1271.
78. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy / Klerk C. P., Smorenburg S. M., Otten H. M., Lensing A. W., Prins M. H., Piovella F., Prandoni P., Bos M. M., Richel D. J., van Tienhoven G., Büller H. R. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 2130—2135.
79. Low Molecular Weight Heparin Therapy With Dalteparin and Survival in Advanced Cancer: The Fragmin Advanced Magniolya Outcome Study (FAMOUS) / Kakkar A. K., Levine M. N., Kadziola Z., Lemoine N. R., Low V., Patel H. K., Rustin G., Thomas M., Quigley M., Williamson R. C. // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 1944—1948.
80. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: A phase 3 clinical trial / Sideras K., Schaefer P. L., Okuno S. H., Sloan J. A., Kutteh L., Fitch T. R., Dakhil S. R., Levitt R., Alberts S. R., Morton R. F., Rowland K. M., Novotny P. J., Loprinzi C. L. // *Mayo Clin. Proc.* — 2006. — Vol. 81. — P. 758—767.

81. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: Impact on survival and bleeding complications / Kuderer N. M., Khorana A. A., Lyman G. H., Francis C. W. // *Cancer*. — 2007. — Vol. 110. — P. 1149—1161.

82. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials / Lazo-Langner A., Goss G. D., Spaans J. N., Rodger M. A. // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5, N 4. — P. 729—737.

83. Cunningham M. S., Preston R. J., O'Donnell J. S. Does antithrombotic therapy improve survival in cancer patients? // *Blood Rev.* — 2009. — Vol. 23. — P. 129—135.

Поступила 20.06.2013

*Svetlana Petrovna Sviridova¹, Oxana Vasilievna Somonova²,
Alexander Victorovich Sytov³, Evgeny Stanislavovich Chuchuyev⁴*

CANCER, THROMBOSIS AND HEPARINS: CURRENT STATE OF THE ART

¹ MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Resuscitation and Intensive Care Department No. 1, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Diagnosis Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, PhD, Senior Researcher, Resuscitation and Intensive Care Department No. 1, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, PhD, Researcher, Hepatic and Pancreatic Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Somonova Oxana Vasilievna, Resuscitation and Intensive Care Department No. 1, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: somonova@mail.ru.

Cancer patients are at high risk of thrombotic complications including deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism. These complications contribute to poor outcomes of cancer treatment and are a leading cause of cancer deaths. According to ASCO guidelines all hospitalized cancer patients are considered candidates for anticoagulant prevention of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism unless they developed hemorrhage or had other contraindications. Analysis of many-year results of anticoagulant prevention and treatment of thrombotic complications demonstrated improved survival of cancer patients. Basing on multiple experimental and clinical studies thrombosis and cancer were found to have many pathophysiological links. Occurrence and growth of cancer is associated with persistent activation of blood clotting (hypercoagulation) system and increased risk of thrombosis, while hemostasis unbalance associated with tumor growth contributes to disease progression. Components of the blood clotting system together with cancer cells and their metabolites are involved in tumor angiogenesis, growth and metastasis. It follows then that fibrin inhibition should be considered a way to inhibit cancer progression.

Key words: cancer, venous thrombosis, pulmonary thromboembolism, low molecular weight heparins.