

О. В. Сомонова
**НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Установлено, что существует связь между венозной тромбоэмболической болезнью и злокачественными новообразованиями. Патогенетические механизмы, обуславливающие развитие тромботических осложнений, основаны на взаимодействии опухоли, больного и системы гемостаза. Постоянная активация свертывания крови у больных со злокачественными новообразованиями под действием опухолевых прокоагулянтов, воспалительных цитокинов, тканевого фактора клеток крови и эндотелия, а также повышенная функциональная активность тромбоцитов приводят к появлению тромбина и отложению фибрина внутри и вокруг опухолевой ткани. Фибрин, с одной стороны, является основополагающим фактором возникновения венозных тромбозов, с другой стороны, связан с опухолевым ростом и метастазированием. Различные методы лечения (хирургический, химиотерапия и гормонотерапия), предрасполагающие к тромбозам и тромбоэмболии легочной артерии, диктуют необходимость проведения современной профилактики нарушений системы гемостаза и связанных с ними тромботических осложнений.

Ключевые слова: система гемостаза, опухоль, хирургическое вмешательство, химиотерапия.

Опухоль и система гемостаза

Взаимосвязь между тромбозами и онкологическими заболеваниями известна более 120 лет. В 1865 г. известный французский врач А. Trousseau в своей лекции «Phlegmasia alba dolens» впервые описал сочетание мигрирующего, плохо поддающегося лечению тромбофлебита поверхностных вен со злокачественной опухолью и высказал мысль о том, что при выявлении тромбофлебита следует подозревать злокачественное новообразование [18; 28; 39]. Тогда же А. Trousseau заметил, что при опухолях существует предрасположенность к гиперкоагуляции. Свое предположение А. Trousseau подтвердил печальным личным опытом. Обнаружив у себя тромбофлебит поверхностной вены левой руки, он предсказал и позднее диагностировал у себя рак желудка, от которого и умер несколько месяцев спустя [20; 22; 27].

В 1951 г. опубликованы результаты первого ретроспективного исследования R. Askerman и J. Estes, которые показали значение тромбоэмболических заболеваний в диагностике скрытых злокачественных опухолей: последние выявлены у 9% наблюдавшихся. С 1980-х гг. проведено много исследований, в которых доказана связь между тромбозами и злокачественными опухолями. Так, венозная тромбоэмболическая болезнь может оказаться первым клиническим проявлением нераспознанной опухоли. Показано, что среди больных с подозрением на тромбоз глубоких вен или тромбоэмболию легочной артерии злокачественные опухоли чаще выявляют у тех, у кого диагноз тромбоэмболического заболе-

вания подтвержден [8; 10; 16; 30; 32]. При идиопатической венозной тромбоэмболической болезни (в отсутствие факторов риска) вероятность выявления злокачественной опухоли составляет 15—20% [7; 9; 21; 33]. Риск злокачественной опухоли зависит от распространенности тромбоза глубоких вен. Недавние исследования показали, что у больных со злокачественными опухолями и с тромбозом глубоких вен поражение другой ноги встречается чаще, чем у больных с другими заболеваниями [31; 35].

С другой стороны, у больных с установленным диагнозом злокачественного новообразования венозные тромбоэмболические осложнения возможны при любой стадии. Онкологическое заболевание повышает риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в 6 раз [27; 29]. От 15 до 35% онкологических больных имеют клинически выраженные тромбоэмболические осложнения. Посмертные исследования показали еще большую распространенность тромбоэмболической болезни. Среди больных, умерших от злокачественных опухолей, частота тромбозов достигает 50%. В настоящее время установлено, что тромбоэмболические осложнения являются второй по частоте причиной смерти онкологических больных [8; 18; 33; 38].

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии представляют собой наиболее частые тромбоэмболические осложнения у онкологических больных. Значительно реже встречаются тромбозы необычной локализации: мигрирующий поверхностный тромбофлебит, синдром Бадда—Киари, тромбоз портальной вены, церебральный микроваскулярный артериальный тромбоз, артериальный тромбоз пальцев

ног и рук, небактериальный тромботический эндокардит. Опубликовано несколько наблюдений тромбоза внутренней яремной вены [1; 22; 28; 29].

Патогенетические механизмы, обуславливающие тромботические осложнения у больных со злокачественными новообразованиями, включают комплекс взаимодействий опухоли, больного и системы гемостаза.

Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как показано Р. Вирховым в 1846—1856 гг., являются повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление кровотока. Гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, — особенно значимый элемент классической триады Вирхова при злокачественных новообразованиях [13; 19; 20; 22; 27].

Пути активации свертывания крови у онкологических больных.

Опухолевые клетки могут непосредственно продуцировать различные прокоагулянты, которые активируют свертывание. Наиболее изучены две прокоагулянтные системы, связанные с опухолевыми клетками: тканевой фактор и раковый прокоагулянт (рис. 1).

Тканевой фактор — трансмембранный гликопротеин, представляющий собой одноцепочечную молекулу, которая состоит из 263 аминокислотных остатков. Он действует как поверхностный рецептор и кофактор активации фактора VII. Связывание тканевого фактора с фактором VII приводит к образованию комплекса, активирующего факторы X и тромбин, в свою очередь запускающие внутрисосудистое свертывание крови. Тканевой фактор выделен из большинства опухолей [11; 27].

Раковый прокоагулянт представляет собой кальций-зависимую цистеиновую протеиназу, состоящую из 674 аминокислотных остатков, которая непосредственно активирует фактор X, минуя фактор VII. Раковый прокоагулянт экспрессируют опухолевые клетки и эмбриональные ткани [22; 29].

Кроме того, опухолевые клетки активируют прокоагулянтное звено системы гемостаза за счет образования рецептора фактора V. Этот рецептор находится на поверхности мембран опухолевых клеток и ускоряет формирование протромбиназного комплекса (фактор V + фактор X + кальций + тромбоциты). Опухолевые клетки синтезируют прокоагулянт, сходный по свойствам с фактором XIII (усиливает прочность сформировавшегося фибрина) [29].

Нормальные ткани также выделяют прокоагулянты в ответ на опухоль. Провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухолей и интерлейкин-1, секретируемые опухолевыми клетками, значительно повышают экспрессию тканевого фактора моноцитов. Исследования последних лет показали, что прокоагулянтная активность тканевого фактора моноцитов и тканевых макрофагов играет решающую роль в активации свертывания у больных со злокачественными новообразованиями [22; 27].

Провоспалительные цитокины, выделяемые опухолью и клетками крови, нарушают регуляцию тромбомодулина в эндотелиальных клетках, а также повышают экспрессию тканевого фактора и ингибиторов фибринолиза — ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в эндотелии. Нарушение регулирующей функции эндоте-

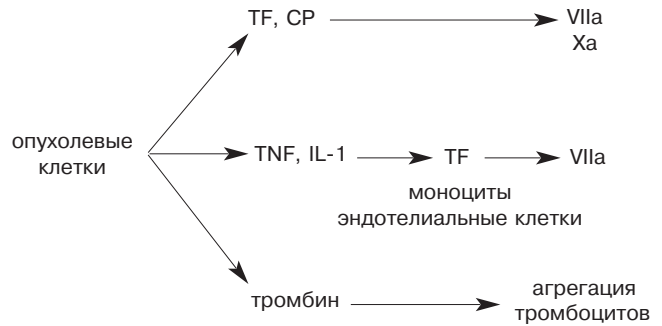


Рисунок 1. Пути активации свертывания крови у онкологических больных.

CP — раковый прокоагулянт; IL-1 — интерлейкин-1; TF — тканевой фактор; TNF — фактор некроза опухолей.

лия снижает синтез антитромбина III и протеина С печенью. Это ведет к усилению прокоагулянтной и снижению антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки, что имеет существенное значение в формировании сосудистых тромбов [29; 33].

Опухолевые клетки и циркулирующие частицы мембран опухолевых клеток воздействуют на тромбоцитарное звено системы гемостаза, повышая адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это происходит за счет образования тромбина, которое запускают мембраны опухолевых клеток, усиления метаболизма арахидоновой кислоты, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и повышения уровня фактора Виллебранда [13; 22].

Таким образом, активация системы гемостаза в результате воздействия опухолевых прокоагулянтов, воспалительных цитокинов, тканевого фактора моноцитов, тканевых макрофагов и эндотелиальных клеток, а также повышения функциональной активности тромбоцитов приводит к появлению тромбина и отложению фибрина внутри и вокруг опухолевой ткани. Фибрин, с одной стороны, является основой развития венозных тромбозов, с другой стороны, связан с опухолевым ростом и метастазированием [8; 14].

Современные исследования показали, что локальное отложение фибрина образует матрицу для роста опухоли и ангиогенеза. Опухолевые клетки способны экспрессировать на своей поверхности все белки, необходимые для регуляции фибринолиза. Среди них обнаружены тканевые и урокиназные активаторы плазминогена (t-PA, u-PA), а также ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2). Постоянная фибринолитическая активность, т. е. образование плазмина, способствует инвазии опухоли.

Комплекс «тканевой фактор - фактор VIIa» стимулирует перестройку цитоскелета, которая регулируется в основном тканевым фактором. Реорганизация цитоскелета облегчает перемещение и адгезию опухолевых клеток. Тканевой фактор также стимулирует образование сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и нарушает регуляцию тромбоспондина, что играет ключевую роль в опухолевом ангиогенезе [5; 13; 22; 36; 37].

Хирургическое лечение и система гемостаза

Риск тромбозов значительно возрастает при хирургическом лечении. Более 25% случаев тромбоэмболии легочной артерии и тромбозов глубоких вен непосред-

ственно связаны с хирургическими вмешательствами. При ортопедических операциях частота тромбоэмболических осложнений достигает 50%, при абдоминальных, гинекологических, урологических операциях — 30% [2; 25]. Хирургическое лечение, которое получают большинство больных солидными опухолями, является дополнительным фактором риска тромбоэмболических осложнений, поскольку система свертывания крови, активированная в присутствии злокачественной опухоли, оказывается еще более активированной во время и после операции [8; 15; 18]. Исследования, проведенные нами в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, показали, что уже в начале операции отмечается активация системы гемостаза, которая нарастает в наиболее травматичный момент и к концу операции [3; 4; 6]. Усиливается общая свертывающая способность крови, повышается содержание маркеров внутрисосудистого свертывания и тромбообразования, агрегационная способность тромбоцитов. В послеоперационном периоде гиперкоагуляция нарастает, развивается гиперкомпенсированная форма хронического внутрисосудистого свертывания крови [3; 4]. Указанные изменения способствуют тромбообразованию как в глубоких венах нижних конечностей, так и в микроциркуляторном русле жизненно важных органов.

Анализ недавних исследований, опубликованный в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей, показал, что у 40—80% больных со злокачественными новообразованиями, подвергающихся хирургическому лечению, развивается тромбоз вен голени и у 10—20% больных — тромбоз проксимальных вен нижних конечностей. Среди больных, не получавших антитромботической профилактики перед операцией, 1—5% умерли от послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии [23]. Таким образом, повышенный риск послеоперационного тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных, подвергающихся обширным операциям, общепризнан.

У больных злокачественными новообразованиями повышен риск развития тромбоэмболических осложнений во время пребывания в лечебном учреждении. До 14% больных злокачественными новообразованиями, поступивших в стационар, умирают от тромбоэмболии легочной артерии, подтвержденной при вскрытии. Среди больных с другими заболеваниями смертность от тромбоэмболии легочной артерии составляет 8% [8; 23]. Это объясняется частыми иммобилизацией и постельным режимом, обусловленными основным заболеванием или его осложнениями (инфекции, болевой синдром и т. д.). Обездвиживание, даже в течение 1 нед, приводит к замедлению кровотока в венах нижних конечностей [27]. Оно связано с венозным стазом в отдельных частях тела, особенно в икроножных мышцах, а также со сдавлением сосудов извне опухолью. Венозный стаз предрасполагает к развитию венозного тромбоза, препятствует разведению и вымыванию кровотоком активированных факторов свертывания. Кроме того, повреждение эндотелиальных клеток при стазе вследствие гипоксии может активировать прокоагулянтную систему [8; 33]. В настоящее время показано, что у больных со злокачественными новообразованиями, находящихся на постельном режи-

ме и не получающих лечения, риск смерти от тромбоэмболии легочной артерии повышен в 2 раза [23].

Риск тромбоза повышается при повреждении сосудистой стенки не только во время операции, но и при установке сосудистых катетеров. Опухолевые клетки повреждают эндотелий, непосредственно внедряясь в сосуды. Кроме того, опухоли вырабатывают вещества, повышающие проницаемость сосудов. В результате в опухоли вокруг сосудов накапливаются фибриноген и другие факторы свертывания [8; 33].

Химиотерапия и система гемостаза

Появляется все больше данных, свидетельствующих о повышенном риске венозной тромбоэмболической болезни у больных, которым проводят химиотерапию. Наиболее точная информация собрана о больных раком молочной железы, получающих адьювантную или паллиативную химиотерапию.

В исследовании М. Levine тромбоэмболические осложнения отмечены у 6,8% больных раком молочной железы II стадии, получавших полихимиотерапию. Интересно, что тромбозы возникали почти исключительно у больных, получавших активное лечение. Не отмечено ни одного случая тромбоза после завершения 12-недельного курса полихимиотерапии, и наблюдалось только 5 случаев тромбоза в течение 36 нед после завершения 24-недельного курса лечения. Различия были статистически достоверными и свидетельствовали о четкой взаимосвязи между проведением химиотерапии и развитием тромбоза. Являются ли тромбогенными отдельные препараты, используемые в комбинациях, или тромбоз обусловлен их сочетанным действием, неизвестно.

Сочетание химиотерапии и гормонотерапии повышает риск тромбоэмболических осложнений еще больше. Добавление тамоксифена к стандартной химиотерапии увеличивает частоту тромбоза с 0,8 до 2,3% у женщин в пременопаузе и с 2,3 до 8 у женщин в постменопаузе. Эти результаты подтверждены недавним исследованием, в котором участвовали 703 женщины в постменопаузе. Тромбоэмболические осложнения отмечены у 1,4% женщин, получавших только тамоксифен, и у 9,6% женщин, получавших тамоксифен в сочетании с химиотерапией. При этом большинство тромботических осложнений возникло при проведении химиотерапии. После прекращения химиотерапии их частота резко снижалась. В 3 наблюдениях тромбоэмболические осложнения оказались смертельными [24; 34].

Проведено исследование, оценивающее тромбогенный эффект только тамоксифена. В это исследование включены здоровые женщины с высокими риском рака молочной железы. Случайным образом они были разделены на 2 группы: в течение 5 лет в одной группе назначали тамоксифен, в другой — плацебо. Отмечено повышение риска тромбоза глубоких вен (0,13 по сравнению с 0,084% ежегодно) и тромбоэмболии легочной артерии (0,069 по сравнению с 0,023%) у получавших тамоксифен по сравнению с получавшими плацебо. По данным этого исследования, самая высокая частота тромбоза и повышение риска инсульта, связанные с приемом тамоксифена, наблюдались у женщин старше 50 лет [27]. По данным М. Cushman и соавт., в этой группе больных на фоне приема тамоксифена снижаются антитромбинная активность плазмы и уровень протеина S [17].

У больных раком молочной железы IV стадии частота тромбозов при проведении полихимиотерапии еще выше. Сообщалось, что она достигает 17%. Однако и в этом случае большинство тромботических осложнений возникает на фоне активного лечения [24; 34].

Высокий риск тромбозомболических осложнений отмечен у больных, получающих химиотерапию, и при некоторых других злокачественных опухолях: органов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, женских половых органов. Однако убедительных доказательств связи тромбозомболических осложнений с продолжительностью или типом химиотерапии нет. Показано, что венозная тромбозомболическая болезнь развилась у 17% больных раком яичников, получавших послеоперационную химиотерапию, и у 16% больных раком толстой кишки, которым назначали фторурацил с фолином кальция (Лейковорином) [24; 27].

Патогенез тромбоза, индуцированного химиотерапией, не ясен, вероятнее всего, он включает несколько механизмов. К ним относятся:

- высвобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатическим препаратами;
- повреждение эндотелия сосудов при химиотерапии: при этом снижается уровень простациклина, тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена, может также количественно или качественно нарушаться синтез фактора Виллебранда, что также повышает тромботический потенциал эндотелия;
- снижение содержания естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S) вследствие гепатотоксичности;
- снижение фибринолитической активности;
- прямая активация тромбоцитов [8; 26; 27].

Известно, что применение аспарагиназы, митомицина, цисплатина и проведение интенсивной химиотерапии перед трансплантацией костного мозга сопровождаются высоким риском тромбозомболических осложнений [8; 23]. Аспарагиназа истощает запасы аспарагина в плазме. Это приводит к торможению синтеза не только белка в лейкозных клетках, но и многих белков плазмы, в том числе протромбина, факторов V, VII, VIII, IX, X и XI, фибриногена, антитромбина III, протеинов С и S, плазминогена. Наблюдается удлинение протромбинового, активированного частичного тромбопластинового и тромбинового времени, снижение концентрации фибриногена. Эти нарушения развиваются через 1—2 нед после прекращения лечения аспарагиназой. У детей, которые получали аспарагиназу в качестве индукционной химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе, тромботические осложнения развиваются в 1,2% наблюдений [25].

При лечении высокими дозами цитарабина отмечается повышение уровня антигена фибринопептида А и активности ингибитора активатора плазминогена [11].

Химиотерапия может осложняться ишемией и тромбозами коронарных и церебральных сосудов, а также мелких сосудов конечностей. Комбинации блеомицина, цисплатина, винбластина повышают риск инфаркта миокарда. Кроме того, ишемия и инфаркт миокарда наблюдаются у 10% больных, получающих длительные инфузии 5-фторурацила [11; 25].

Применение цисплатина и блеомицина при опухолях яичка может сопровождаться феноменом Рейно. Вазоспазм обычно возникает в течение 10 мес после начала лечения и может продолжаться неопределенно долго.

Тромботические микроангиопатии описаны при применении блеомицина, цисплатина, митомицина и циклоспорина. Они обычно развиваются в течение месяца после начала химиотерапии. Повреждение сосудистой стенки связано с высвобождением мультимеров фактора Виллебранда из поврежденного или активированного эндотелия, который вызывает внутрисосудистое склеивание тромбоцитов [27; 29].

Препараты для таргетной терапии, воздействующие на определенные соединения опухолевых клеток, в частности на сосудистый эндотелиальный фактор роста или рецептор эпидермального фактора роста, также повышают риск тромботических осложнений. Показано, что применение комбинации цисплатина, гемцитабина и SU5416 при солидных опухолях вызывает тромботические осложнения в 42% случаев [27].

Таким образом, постоянная активация свертывания крови у больных со злокачественными новообразованиями в результате воздействия опухолевых прокоагулянтов, воспалительных цитокинов, тканевого фактора клеток крови и эндотелия и повышенной активности тромбоцитов, участие системы гемостаза в опухолевом росте и метастазировании, применение различных методов лечения, повышающих риск тромбозов и тромбозомболии легочной артерии, диктуют необходимость проведения современной профилактики нарушений системы гемостаза и связанных с ними тромботических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуга В. П., Балуга М. В., Тлепухов И. К. и др. Рак и тромбоз. — М., 2001. — 153 с.
2. Бокарев И. Н., Попова Л. В. Венозный тромбозомболизм и тромбозомболия легочной артерии — М.: МИА, 2005. — 208 с.
3. Елизарова А. Л. Диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза при хирургическом лечении больных раком толстой кишки: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1997. — 23 с.
4. Маджуга А. В., Сомонова О. В., Елизарова А. Л. и др. ДВС-синдром в онкологии // *Materia Medica*. — 1997. — №1. — С. 45—52.
5. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. — М.: Спорт и культура. — 1999. — 464 с.
6. Сомонова О. В. Изменения системы гемостаза во время операции и в раннем послеоперационном периоде у больных раком легкого: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1986. — 22 с.
7. Achcar A., Laaban G. P., Horellou M. H. et al. Prospective screening for occult cancer in patients with venous thromboembolism // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Suppl. — P. 1564.
8. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 78, N 1. — P. 117—120.
9. Ahmed Z., Mohaddin Z. Deep vein thrombosis as a predictor of cancer // *Angiology*. — 1996. — Vol. 47. — P. 261—265.
10. Bastounis E. A., Karayiannakis A. J., Marki G. et al. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study // *J. Int. Med.* — 1996. — Vol. 239. — P. 153—156.
11. Bauer K. A., Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1999. — P. 223—235.
12. Becker R. C., Fintel D. J., Green D. Antithrombotic therapy. — 2th ed. — New York, 2002. — P. 352.

13. Bromberg M. E., Cappello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects // Cancer. — 1999. — Vol. 3. — P. 132—138.
14. Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms // Crit. Rev. Oncol. Hematol. — 2004. — Vol. 50, N 3. — P. 187—196.
15. Clagett G. P., Anderson F. A., Heit J. et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. — 1995. — Vol. 108. — P. 312—334.
16. Comuz G., Pearson S. D., Creager M. et al. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 125. — P. 785—793.
17. Cushman M., Costantino J. P., Bovill E. G. et al. Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the breast cancer prevention trial // Br. J. Haematol. — 2003. — Vol. 120, N 1. — P. 109—116.
18. Donati M. B. Cancer and thrombosis // Haemostasis. — 1994. — Vol. 24. — P. 128—131.
19. Falanga A., Tickles F. R. Pathophysiology of the thrombotic state in the cancer patient // Semin. Thromb. Haemost. — 1999. — Vol. 25. — P. 173—182.
20. Green K. B., Silverstein R. L. Hypercoagulability in cancer // Hemat. Oncol. Clin. North. Am. — 1996. — Vol. 10. — P. 499—530.
21. Hettiarachi R. J., Lok J., Prins M. H. et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis // Cancer. — 1998. — Vol. 83. — P. 180—185.
22. Hillen H. F. Thrombosis in cancer patients // Ann. Oncol. — 2000. — Vol. 11 (suppl. 3). — P. 273—276.
23. Kakkar A. K., Williamson R. C. N. Prevention of venous thromboembolism in cancer using low-molecular-weight heparins // Haemostasis. — 1997. — Vol. 27 (suppl. 1). — P. 32—37.
24. Kakkar A. K., Williamson R. C. N. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients // Semin. Thromb. Haemost. — 1999. — Vol. 25, N 2. — P. 239—243.
25. Lee A. J. Treatment strategies for venous thromboembolism in the cancer patient // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001. — P. 309—315.
26. Levine M. N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 78. — P. 133—136.
27. Levine M. N., Lee A. Y., Kakkar A. K. Thrombosis and cancer. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2005. — P. 748—747.
28. Levine M. N., Rickles F., Kakkar A. K. Thrombosis in cancer patients // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2002. — P. 57—60.
29. Loreto M. F., Martinis D. E., Corsi M. P. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management // Pathol. Oncol. Res. — 2000. — Vol. 6, N 4. — P. 302—312.
30. Naschitz J. E., Yeshurun D., Eldar S. et al. Diagnosis of cancer-associated vascular disorders // Cancer. — 1996. — Vol. 77. — P. 1759—1767.
31. Prandoni P., Lensing A., Piccioli A. et al. Ultrasonography of contralateral veins in patients with unilateral deep-vein thrombosis // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 786.
32. Prandoni P., Lensing A., Buller H. R. et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1128—1133.
33. Prandoni P., Piccioli A., Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview // Hematologica. — 1999. — Vol. 84. — P. 437—445.
34. Pritchard K. I., Paterson A. H., Paul N. A. et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 2731—2737.
35. Rance A., Emmerich J., Guedj C. et al. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 1448—1449.
36. Rao L. V. M., Nordfang O., Hoang A. et al. Mechanism of antithrombin III inhibition of factor VIIa/tissue factor activity on cell surfaces. Comparison with tissue factor pathway inhibitor/factor Xa-induced inhibition of factor VIIa/tissue factor activity // Blood. — 1995. — Vol. 85. — P. 121—129.
37. Roberts H. R., Monroe D. M., Oliver J. A. et al. Newer concepts of blood coagulation // Haemophilia. — 1998. — Vol. 4. — P. 331—334.
38. Smorenburg S. M., Hutten B. A., Prins M. N. Should patients with venous thromboembolism and cancer be treated differently? // Haemostasis. — 1999. — Vol. 29 (suppl.). — P. 91—97.
39. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. — London: New Sydenham Society, 1872. — P. 281—295.

Поступила 05.04.2006

O. V. Somonova HEMOSTASIS DISORDERS IN CANCER PATIENTS: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)

*Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

Venous thromboembolism is found to be clinically related with cancer. Pathogenetic mechanisms responsible for thrombotic complications involve interactions between the tumor, the patient and the hemostasis. Continuous activation of coagulation in cancer patients by procoagulation agents, inflammatory cytokines, blood cell and endothelium tissue factor, as well as increased platelet activity lead to thrombin generation and fibrin deposition inside and around tumor tissue. Fibrin, on the one hand, is the major factor of venous thrombosis and, on the other hand, it is associated with tumor growth and metastasis. Treatments (surgery, chemotherapy, hormonotherapy) promoting thrombosis and pulmonary thromboembolism make necessary up-to-date prevention of hemostasis disorders and associated thrombotic complications.

Key words: hemostasis system, tumor, surgical intervention, chemotherapy.