

Сергей Александрович Шапошников¹, Сергей Васильевич Синьков²,
Игорь Борисович Заболотских³

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

¹ К. м. н., докторант, кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГОУ
ВПО Кубанский государственный медицинский университет
(350063, РФ, г. Краснодар, ул. Сегина, г. 4)

² Д. м. н., доцент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГОУ ВПО
Кубанский государственный медицинский университет (350063, РФ, г. Краснодар, ул. Сегина, г. 4)

³ Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК
и ППС ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет
(350063, РФ, г. Краснодар, ул. Сегина, г. 4)

Адрес для переписки: 350901, РФ, г. Краснодар, ул. Российская, д. 136, кв. 88,
Синьков Сергей Васильевич; e-mail: ssinkov@yandex.ru

Первые данные о взаимосвязи между тромбозами вен и онкологическим процессом появились в литературе 145 лет назад. Впоследствии было получено множество гистопатологических, лабораторных и клинических данных, подтверждающих эту взаимосвязь. Тромбозы вен и тромбоэмболия легочной артерии являются частыми (4—20%) осложнениями злокачественных новообразований и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями. Помимо этого не исключено, что частота тромбозов вен и тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных занижена, так как по данным аутопсии этот показатель может превышать 50%. В представленном обзоре приведены современные рекомендации American Society of Clinical Oncology (2007 г.) по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбоэмболий у больных злокачественными новообразованиями, сформулированные с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: онкологический процесс, нарушения гемостаза, тромбозы вен, тромбопрофилактика.

Арман Труссо в 1865 г. впервые описал клиническую связь между идиопатическим тромбозом вен (ТВ) и скрытым раком [1]. Через 2 года он написал: «Я потерял, флебит, который появился сегодня вечером, оставил все сомнения относительно характера моей болезни». Он умер от рака желудка через 6 мес. В 1983 г. в рамках субкомитета Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH) была организована новая исследовательская группа «Злокачественные процессы и гемостаз». Ее первым председателем был профессор Y. Nemerson. С начала нового тысячелетия научные конференции, посвященные исследованиям в области тромбоза и рака, организуются раз в 2 года и имеют огромное международное и научное значение.

Взросший в последние 20 лет интерес клинических онкологов к взаимосвязи между тромбозом и раком имеет два направления:

- 1) взаимосвязь тромбоза с лечением рака, не только хирургическим, но и с помощью химиотерапии и гормонотерапии; а также при применении антиангиогенных препаратов, специфической особенностью которых является сосудистая токсичность и стимуляция тем самым тромбообразования [2—4];
- 2) наблюдение за случаями идиопатического или неспровоцированного ТВ как предвестниками клинического проявления скрытого онкологического процесса [5—7].

Взаимосвязь между тромбозом и раком подтверждается рядом клинических признаков:

- идиопатический (первичный) ТВ зачастую служит ранним прогностическим фактором скрытого рака [1; 7];
- при раке увеличен риск симптоматического и рецидивирующего ТВ [8—10].

Получены экспериментальные данные, предполагающие, что фармакологическая модификация системы гемостаза хозяина может привести к изменениям степени и скорости роста опухоли и метастазов [11—14]. Эти данные можно суммировать следующим образом: каков

бы ни был механизм действия антитромботического препарата (антиагрегантный или антикоагулянтный), он все равно будет уменьшать задержку опухолевых клеток в легких хозяина, способствуя уничтожению раковых клеток ретикуло-эндотелиальной системой печени и селезенки. В результате развитие метастазов в легких будет значительно отсрочено или предотвращено [11; 13—16].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ

Гистопатологическими признаками, связывающими тромбоз и рак, являются опухолевые тромбы [17—20], адгезия тромбоцитов на опухоли [21], отложение фибрина и связанных с опухолью воспалительных клеток [19; 22—24], отложение фибрина и связанных с опухолью эндотелиальных клеток [19; 24].

Опухолевые клетки обладают разнообразием прокоагулянтных свойств, включая экспрессию клетками тканевого фактора (TF), секрецию цистеинового ракового прокоагулянта (CP), секрецию косвенных прокоагулянтных цитокинов, таких, как интерлейкины-1 и -8, фактор некроза опухоли (TNF) и сосудистый фактор роста эндотелия (VEGF) [25]. Они также активизируют тромбоциты и через экспрессию интегрин формируют адгезию тромбоцитов с эндотелием кровеносных сосудов [25].

Под влиянием опухолевых клеток уменьшается секреция эндотелиальной клеткой тканевого активатора плазминогена (tPA) и экспрессии тромбомодулина (TM), увеличивается синтез ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [25]. Наблюдается повышенное количество активированных моноцитов/макрофагов в кровотоке рядом с опухолью. Эти клетки экспрессируют TF на своей поверхности как часть иммунного ответа организма на опухоль и/или как ответ на секрецию продуктов опухоли [26].

В общих словах, патогенез тромбоза при раке обусловлен всеми составляющими триады Вирхова [27; 28]:

- 1) стаз — длительный постельный режим, обструкция венозного оттока из-за внешней компрессии или направленной инвазии сосуда опухолью;
- 2) повреждение сосуда — инвазия опухолью, использование химиотерапевтических препаратов.
- 3) гиперкоагуляция, патогенез которой чрезвычайно сложен.

К лабораторным признакам активации свертывающей системы у больных раком относятся следующие [25]:

- повышение уровня фибриногенита А и протромбина F1,2;
- повышение уровня тромбин-антитромбинового комплекса, фибрин-мономеров и D-димеров;
- повышение уровней плазменных тканевых факторов, фактора VIIa, ингибиторов тканевых факторов (TFPI);
- снижение уровня и активности антитромбина III, белков С и S.

Снижение активности антикоагулянтов может быть обусловлено несколькими причинами: сниженный синтез вследствие вовлечения в опухолевый процесс печени; потеря белка (энтеропатии или нефротический синдром); осложнения химиотерапии [29—31].

У больных раком чаще встречаются субклинические нарушения гемостаза, проявляющиеся только лаборатор-

ными нарушениями. Н. А. Соорег и соавт. [32] предложили по отношению к этим больным термин «компенсированный ДВС» (в отличие от «декомпенсированного ДВС» при коагулопатии потребления). Однако больные раком подвержены развитию и клинического ДВС. Частота выявления нарушений коагуляции составляет 50% у больных раком перед началом лечения и 90% — при наличии метастазов опухоли [33; 34]. Наиболее частыми нарушениями являются тромбоцитоз, гиперфибриногенемия, повышение уровня продуктов деградации фибрина [35].

Качественные изменения тромбоцитов — частое нарушение у больных раком. Они обусловлены снижением адгезии, ослаблением или усилением агрегации, слабой ретракцией тромбоцитов в фибриновом сгустке [36]. Тромбоцитопатия часто сопровождается диспротеинемией, при которой секретируемые опухолью парапротеины покрывают тромбоциты и препятствуют их функционированию [25].

Количественные нарушения тромбоцитов — закономерность для больных раком, особенно при наличии солидных опухолей (таких, как карцинома печени и легкого), ходжкинских лимфом, миелодиспластической лейкемии [37; 38]. Умеренный тромбоцитоз ($400—800 \times 10^9/\text{л}$) встречается у 60% нелеченных больных и может быть маркером скрытого рака [37]. Тромбоцитопения — одна из основных причин кровотечений у больных раком [39]. При онкологическом процессе тромбоцитопения [40; 41] может быть обусловлена следующими факторами:

- сниженная продукция тромбоцитов (замена костного мозга опухолевыми клетками, сепсис, дефицит витамина B₁₂ или фолиевой кислоты, инфекционный тромбоцитоз, выработка опухолевыми клетками медиаторов, которые ингибируют выработку тромбоцитов);
- повышенное разрушение тромбоцитов (наиболее частая причина — ДВС-синдром);
- секвестрация тромбоцитов при увеличенной селезенке.

Таким образом, патогенез гемостазиологических нарушений у больных злокачественными новообразованиями чрезвычайно сложен. Для них характерен риск развития как геморрагических, так и тромботических осложнений. Однако наиболее актуальной проблемой современной онкологии является профилактика тромбозов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

ТВ и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) являются частыми (4—20%) осложнениями злокачественных новообразований и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями [42; 43]. По данным популяционного исследования, развитие злокачественной опухоли сопровождается увеличением риска ТВ в 4,1 раза, а проведение химиотерапии повышает его в 6,5 раза [43; 44]. Из всех больных, страдающих ТВ и ТЭЛА, больные злокачественными новообразованиями составляют почти 20%, из них около 13% — пациенты, получающие химиотерапию [45; 46]. Не исключено, что частота развития ТВ и ТЭЛА у онкологических больных занижена, так как, по данным аутопсии, этот показатель может превышать

50% [47—49]. Более того, анализ данных National Hospital Discharge Survey показал, что в последнее время (с 1980 по 1999 г.) частота развития ТВ и ТЭЛА у больных злокачественными новообразованиями увеличилась примерно в 2 раза [50].

Диагноз ТВ и/или ТЭЛА имеет серьезные клинические последствия. По данным проспективного исследования, в котором участвовали амбулаторные больные злокачественными новообразованиями, получавшие химиотерапию, венозная и артериальная тромбоэмболия стали причиной смерти в общей сложности 9% больных [42]. После развития ТВ и/или ТЭЛА годовичная смертность онкологических больных увеличивается в 3 раза [51]. ТВ и ТЭЛА увеличивают летальность стационарных больных (отношение шансов 2,01 при 95% доверительном интервале от 1,83 до 2,22; $p < 0,0001$) как при наличии метастазов, так и без них [52].

У онкологических больных, перенесших хирургическое лечение, риск развития фатальной ТЭЛА в 3 раза выше, чем у неонкологических больных, перенесших сходные операции [53]. Кроме того, у больных злокачественными новообразованиями ТВ и ТЭЛА рецидивируют в 3 раза чаще, чем у больных без злокачественных опухолей, и обуславливают необходимость более длительной антикоагулянтной терапии, из-за чего риск геморрагических осложнений у онкологических пациентов по сравнению с неонкологическими увеличивается в 2 раза [54].

ТВ и ТЭЛА у больных злокачественными новообразованиями значительно увеличивают расходы на лечение [55]. Таким образом, уменьшение частоты ТВ и ТЭЛА у онкологических больных может существенно улучшить прогноз, снизить смертность и оптимизировать расходы на лечение.

ФАКТОРЫ РИСКА ТВ И ТЭЛА, СВЯЗАННЫЕ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ

Риск развития ТВ различается в разных подгруппах больных злокачественными новообразованиями и зависит от течения болезни. Он выше в первое время после постановки диагноза злокачественного заболевания [56; 57]. Относительно широко освещена связь венозной тромбоэмболии с новообразованиями поджелудочной железы, желудка, головного мозга, яичников, почки и легкого, а также с наличием отдаленных метастазов [50; 52; 58—60]. Современные исследования подтвердили статистически значимо сильную связь с гемобластомами, особенно лимфомами [56; 52].

У больных злокачественными новообразованиями, получающих активную терапию, риск развития ТВ и ТЭЛА более высокий. По результатам популяционного исследования, химиотерапия приводила к повышению риска развития ТВ и ТЭЛА в 6,5 раза [43; 44]. Очень высокая частота развития ТВ и ТЭЛА выявлена при изучении новейших режимов химиотерапии, особенно с применением антиангиогенных препаратов [61—64]. Гормональная терапия, особенно тамоксифен, также сопровождается повышенным риском развития ТВ и ТЭЛА. Препараты, стимулирующие эритропоэз, могут быть причиной ТВ и ТЭЛА, однако связь миелоидных факторов роста с ТВ и ТЭЛА полностью не доказана [58;

65; 66]. Возможность ТВ и ТЭЛА значительно увеличивается после госпитализации больных злокачественными новообразованиями в стационар [67]. У онкологических больных хирургическое вмешательство повышает риск ТВ в 2 раза, а фатальной ТЭЛА — в 3 раза по сравнению с таковой у перенесших сходные операции больных без злокачественных опухолей [53].

Другим возможным фактором риска является наличие протромботических мутаций [56; 68]. J. W. Blom и соавт. в контрольном исследовании пациентов с первичной тромбоэмболией вен (ТЭВ) на базе 6 клиник в Нидерландах выявили повышенный риск тромбоза у носителей мутации V фактора Лейдена и протромбина (мутация II фактора) по сравнению с онкологическими пациентами без этих мутаций [56].

Полный перечень факторов риска развития ТВ и ТЭЛА у больных злокачественными новообразованиями приведен ниже.

Факторы, обусловленные особенностями больных:

- пожилой возраст [52];
- раса (у представителей негроидной расы риск повышен, а у аборигенов с островов Азиатско-Тихоокеанского региона снижен) [57; 58];
- сопутствующие заболевания (ожирение, инфекция, заболевания почек или легких) [52; 59; 68; 70];
- ТВ и ТЭЛА в анамнезе [68];
- высокий уровень тромбоцитов до начала химиотерапии [59];
- наследственные мутации, способствующие тромбозам [56; 71—73].

Факторы, обусловленные опухолью:

- определенная локализация первичной опухоли (желудочно-кишечный тракт, головной мозг, легкие, женские половые органы, почки, органы кроветворения) [50; 52; 56—59; 61];
- наличие метастазов [52; 56; 57; 61; 70; 74].

Факторы, обусловленные лечением:

- перенесенная недавно большая операция [75; 76];
- пребывание в стационаре на момент тромбоэмболии [50; 52; 68];
- активная химиотерапия [43; 61; 68; 74];
- активная гормональная терапия [75; 77—79];
- антиангиогенная терапия (талидомид, леналидомид, бевацизумаб) в настоящий момент или в недавнем прошлом [64; 80—82];
- использование в настоящий момент препаратов, стимулирующих эритропоэз [59; 67];
- наличие центрального венозного катетера [83—85].

A. A. Khorana и соавт. [86] доказали, что число тромбоцитов до начала химиотерапии более $350 \times 10^9/\text{л}$ или число лейкоцитов более $11 \times 10^9/\text{л}$ ассоциируются с повышенным риском тромбоза у большинства амбулаторных больных. Высокий уровень D-димера также ассоциируется с повышенным риском развития злокачественного заболевания у пациентов с впервые подтвержденной ТЭВ [87], однако не ясно, может ли повышенный уровень D-димера служить прогностическим фактором ТЭВ, ассоциированной со злокачественными новообразованиями. Всего одно исследование показало, что повышение уровня С-реактивного белка может являться прогностическим фактором развития ТЭВ. Если эти данные

подтвердятся, то определение данного параметра может приобрести дополнительное значение, так как этот тест в настоящее время наиболее доступен [68].

А. А. Khorana и соавт. [86] разработали простую систему расчета риска развития ТЭВ у амбулаторных онкологических пациентов (см. таблицу).

В модель, адаптированную для каждой стадии рака, включены 5 прогностических переменных: локализация опухоли, число тромбоцитов $> 350 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ и/или необходимость применения эритропоэтина, число лейкоцитов $> 11 \times 10^9/\text{л}$ и индекс массы тела > 35 . В группу наибольшего риска вошли опухоли головного мозга, поджелудочной железы, почек, желудка, легких, половых органов, лимфома и миелома. По данным статистического анализа А. А. Khorana и соавт. [85], заболеваемость ТЭВ в ретроспективной и проспективной группах онкологических больных составила соответственно 0,8 и 0,3% в категории малого риска (сумма баллов 0); 1,8% и 2% в категории среднего риска (сумма баллов 1—2) и 7,1 и 6,7% в категории высокого риска (сумма баллов > 3).

РЕКОМЕНДАЦИИ AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТВ И ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ (2007) [88]

Назначение антикоагулянтов в профилактических целях больным злокачественными новообразованиями, находящимся в стационаре

Больные злокачественными новообразованиями, находящиеся в стационаре, должны рассматриваться в качестве кандидатов для профилактики ТВ и ТЭЛА с помощью антикоагулянтов в отсутствие кровотечений или иных противопоказаний к их применению.

Назначение антикоагулянтов для профилактики ТВ и ТЭЛА амбулаторным больным злокачественными новообразованиями во время проведения химиотерапии

Повседневная профилактика с использованием антитромботических препаратов не рекомендована. Больные, получающие талидомид или леналидомид вместе с химиотерапией или дексаметазоном, находятся в группе высокого риска тромбоза и нуждаются в его профилактике. До получения данных соответствующих клинических исследований низкомолекулярные гепарины (НМГ) или адаптированные дозы варфарина (международное нормализованное отношение 1,5) рекомендуются больным миеломой, получающим талидомид в сочетании с химиотерапией или дексаметазоном. Эти рекомендации основываются на экстраполяции результатов исследований по оценке послеоперационной профилактики в ортопедической хирургии и изучении скорректированной дозы варфарина у больных раком молочной железы.

Необходимы рандомизированные клинические исследования по оценке антитромботических препаратов у больных множественной миеломой, получающих талидомид или леналидомид вместе с химиотерапией и/или дексаметазоном. Необходим поиск информативных маркеров высокого риска развития ТВ и ТЭЛА у амбулаторных онкологических больных.

Таблица

Модель риска возникновения ТЭВ у амбулаторных онкологических пациентов [88]^a

Характеристика	Балл
Злокачественные опухоли	
рак желудка, поджелудочной железы	2
рак легкого, предстательной железы, лимфомы, новообразования женских половых органов	1
Число тромбоцитов более $350 \times 10^9/\text{л}$	1
Уровень гемоглобина менее $10 \times 10^{12}/\text{л}$ и/или необходимость применения эритропоэтина	1
Число лейкоцитов более $11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела более 35 кг/м^2	1

^a Низкий риск — 0 баллов; средний риск — 1—2 балла; высокий риск — 3 балла и более.

Профилактика ТВ и ТЭЛА у больных злокачественными новообразованиями в пред- и послеоперационном периоде

Все больные, подвергающиеся хирургическим вмешательствам большого объема по поводу злокачественных заболеваний, должны рассматриваться в качестве кандидатов для профилактики тромбозов. Больные, которым планируется лапаротомия, лапароскопия или торакотомия продолжительностью более 30 мин, должны получать медикаментозную профилактику тромбозов низкими дозами нефракционированных или НМГ в отсутствие противопоказаний в виде факторов высокого риска кровотечения или активного кровотечения. Профилактика должна быть начата на дооперационном этапе или как можно раньше в послеоперационный период.

Механические методы могут быть добавлены к медикаментозным, но не должны полностью заменять их, если последние не противопоказаны в связи с активным кровотечением. Комбинированное применение медикаментозной и механической профилактики может повысить эффективность, особенно у больных в группе высокого риска.

Профилактика должна проводиться, по крайней мере, на протяжении 7—10 дней после операции. Пролонгированная профилактика в течение более 4 нед может рассматриваться у больных злокачественными новообразованиями, перенесших обширное хирургическое вмешательство на органах брюшной полости или малого таза, при наличии факторов высокого риска, к которым относятся остаточная опухоль, ожирение, ТЭЛА в анамнезе.

Оптимальное лечение больных злокачественными новообразованиями с ТВ и ТЭЛА, позволяющее предотвратить рецидив тромбозов

НМГ в течение 5—10 дней являются препаратами выбора для начальной антикоагулянтной терапии у больных

злокачественными новообразованиями с ТВ и ТЭЛА. НМГ в течение 6 мес являются оптимальным вариантом длительной антикоагулянтной терапии. Антагонисты витамина К, используемые в дозах, обеспечивающих достижение терапевтического диапазона МНО 2—3, являются препаратами выбора для длительной терапии при недоступности НМГ.

Продолжение антикоагулянтной терапии более 6 мес должно рассматриваться для отдельных больных с диссеминированными опухолями, получающих химиотерапию. Эти рекомендации основаны на соглашении группы экспертов в отсутствие доказательной базы клинических исследований. Имплантация в нижнюю полую вену фильтра (кава-фильтра) рекомендуется только при противопоказаниях к антикоагулянтной терапии, а также при рецидиве ТВ и ТЭЛА, несмотря на адекватную длительную терапию НМГ.

Рекомендации по антикоагулянтной терапии ТВ и ТЭЛА при злокачественных новообразованиях ЦНС аналогичны таковым при других злокачественных новообразованиях. Необходим тщательный мониторинг для снижения риска геморрагических осложнений. Следует избегать применения антикоагулянтов в случае активного внутричерепного кровотечения, недавнего хирургического вмешательства, геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$) или коагулопатии.

У пожилых больных с ТЭЛА рекомендации по антикоагулянтной терапии аналогичны таковым для других больных злокачественными новообразованиями. Необходимы тщательный мониторинг и коррекция доз для профилактики чрезмерной антикоагуляции и снижения риска кровотечения.

Назначение антикоагулянтов в отсутствие ТВ и ТЭЛА больным злокачественными новообразованиями для увеличения продолжительности жизни

Применение антикоагулянтов для увеличения продолжительности жизни больных злокачественными новообразованиями без ТВ и ТЭЛА не рекомендовано. Больным злокачественными новообразованиями следует предлагать участие в клинических исследованиях по оценке эффективности антикоагулянтной терапии в дополнение к стандартной противоопухолевой терапии.

Анализируя современные рекомендации American Society of Clinical Oncology, следует обратить особое внимание на положение, претерпевшее существенные изменения по сравнению с предыдущими рекомендациями. Наиболее эффективными антикоагулянтами в настоящее время признаются представители НМГ. У больных злокачественными новообразованиями с ТВ и ТЭЛА именно НМГ считаются препаратами выбора для начальной антикоагулянтной терапии. НМГ рекомендуются также для длительной антикоагулянтной терапии (в течение 6 мес). Антагонисты витамина К, которые применялись в этих целях ранее, рекомендуется использовать только при недоступности НМГ.

Считается, что НМГ, назначаемые на срок от 3 до 6 мес, более эффективны, чем антагонисты витамина К, для предотвращения ТВ и ТЭЛА [89; 90]. CLOT (Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin Versus

Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer) является крупнейшим опубликованным рандомизированным клиническим исследованием, в котором сравнивали НМГ и антагонисты витамина К при лечении больных злокачественными новообразованиями с ТВ и ТЭЛА [89]. Онкологические больные с симптомами острых проксимальных тромбозов глубоких вен, ТЭЛА или с сочетанием этих осложнений были рандомизированы в группу получения НМГ (далтепарин 200 МЕ/кг подкожно 1 раз в сутки в течение 5—7 дней) с последующим применением производных кумарина на 6 мес или в группу применения только далтепарина в течение длительного периода (6 мес по 200 МЕ/кг 1 раз в день в течение 1 мес с последующим снижением дозы до 150 МЕ/кг/сут в течение еще 5 мес). Во время 6-месячного периода исследования рецидивы ТВ и ТЭЛА развились у 27 (9%) из 336 больных в группе далтепарина и у 53 (17%) из 336 — в группе антагонистов витамина К ($p = 0,002$), снижение относительного риска составило 49% [89]. Массивные кровотечения возникли у 6% больных в группе далтепарина и у 4% — в группе антагонистов витамина К (различия статистически незначимы); частота других видов кровотечений составила 14 и 19% соответственно.

Следует отметить, что появление НМГ сделало более доступным предотвращение и лечение тромбоза у онкологических пациентов. Положительный опыт применения НМГ открыл дорогу новым исследованиям в области влияния гепарина на естественное развитие некоторых опухолей [90—92]. И хотя American Society of Clinical Oncology в современных рекомендациях не советует применять антикоагулянты для повышения выживаемости больных злокачественными новообразованиями без ТВ и ТЭЛА, с каждым годом накапливается все больше экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что терапия НМГ может отсрочить метастазирование различных опухолей, находящихся на ранней стадии развития [92—95].

Это открытие, подтвержденное результатами применения различных тактик и алгоритмов лечения, можно объяснить следующей гипотезой: НМГ влияют на диссеминацию опухолевых клеток с помощью своих антиагрегантных и противовоспалительных свойств; эти свойства позволяют НМГ предотвращать адгезию опухолевых клеток к стенке сосуда, их экстравазацию и формирование метастазов [96]. Однако только опухоли на относительно ранней стадии развития, т. е. опухоли без метастазов, подвержены ингибиторному влиянию НМГ [96]. В пользу этой гипотезы также свидетельствуют результаты последних исследований *in vitro*, показавшие способность некоторых НМГ предотвращать межклеточные взаимодействия, отвечающие за адгезию раковых клеток к стенке сосуда и последующую экстравазацию [97; 98]. Многими учеными в последние годы высказывается мысль, что применение антикоагулянтов (преимущественно НМГ) у больных злокачественными новообразованиями ранних стадий позволяет существенно улучшить результаты их лечения [96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнения патофизиологическая и клиническая взаимосвязь между онколо-

гическим процессом и развитием нарушений гемостаза. Последние имеют чрезвычайно сложный характер, у больных злокачественными новообразованиями имеется риск развития как геморрагических, так и тромбоцитарных осложнений. Но все же наиболее актуальной проблемой современной онкологии является профилактика тромбозов у больных раком. Кроме того, в ходе экспериментальных исследований доказано, что влияние на систему гемостаза может привести к изменениям степени и скорости роста опухоли и метастазов. Клиническим отображением данного факта является то, что применение антикоагулянтов (преимущественно НМГ) у больных злокачественными новообразованиями ранних стадий позволит существенно улучшить результаты их лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Clinique medicale de FHôtel-Dieu de Paris. — Paris: J. B. Balliere et Fils, 1865. — Vol. 3. — P. 654—712.
2. Barbui T., Falanga A. Thalidomide and thrombosis in multiple myeloma // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1, N 3. — P. 421—422.
3. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer / Levine M., Hicsh J., Gent M., Arnold A., Warr D., Falanga A., Samosh M., Bramwell V., Pritchard K. I., Stewart D. // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 886—889.
4. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer / Levine M. N., Gent M., Hirsh J., Arnold A., Goodyear M. D., Hrynuk W., De Pauw S. // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — N 7. — P. 318—404.
5. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? / Carrier M., LeGal C., Wells P. S., Fergusson D., Ramsay T., Rodger M. A. // *Ann. Int. Med.* — 2008. — Vol. 149, N 5. — P. 323—333.
6. Prandoni P., Falanga A., Piccoli A. Cancer and venous thromboembolism // *Lancet Oncol.* — 2005. — Vol. 6, N 6. — P. 401—410.
7. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer / Prandoni P., Lensing A. W., Büller H. R., Cogo A., Prins M. H., Cattelan A. M., Cuppini S., Noventa F., ten Cate J. W. // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327, N 16. — P. 1128—1133.
8. Rickles F. R., Levine M. N. Epidemiology of thrombosis in cancer // *Acta Haematol.* — 2001. — Vol. 106, N 1—2. — P. 6—12.
9. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 78. — P. 141—144.
10. Rickles F. R., Levine M., Edwards R. L. Hemostatic alterations in cancer patients // *Cancer Metastasis Rev.* — 1992. — Vol. 11. — P. 237—248.
11. Blood coagulation changes in JW sarcoma, a new metastasizing tumour in mice / Chmielewska J., Poggi A., Mussoni L., Donati M. B., Garattini S. // *Eur. J. Cancer.* — 1980. — Vol. 16. — P. 1399—1407.
12. Donati M. B., Poggi A. Malignancy and haemostasis // *Br. J. Haematol.* — 1980. — Vol. 44. — P. 173—182.
13. Effect of diltazole, an inhibitor of platelet aggregation, on a metastasizing tumour in mice / Mussoni L., Poggi A., de Gaetano C., Donati M. B. // *Br. J. Cancer.* — 1978. — Vol. 37. — P. 126—129.
14. Warfarin enantiomers, anticoagulation and experimental tumor metastasis / Poggi A., Mussoni L., Kornblith L., Ballabio E., de Gaetano G., Donati M. B. // *Lancet.* — 1978. — Vol. 1. — P. 163—164.
15. Blood coagulation changes in nude mice bearing human colon carcinomas / Bani M. R., Falanga A., Alessio M. G., Radice E., Consonni R., Giavazzi R., Donati M. B. // *Int. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 50. — P. 75—79.
16. Poggi A., Donati M. B., Garattini S. Fibrin and cancer cell growth: problems in the evaluation of experimental models // *Malignancy and the hemostatic system* / M. B. Donati, S. Garattini (eds.). — New York: Raven Press, 1981. — P. 89—101.
17. Fibrin gel investment associated with line 1 and line 10 solid tumor growth, angiogenesis, and fibroplasia in guinea pigs: Role of cellular immunity, myofibroblasts, microvascular damage, and infarction in line 1 tumor regression / Dvorak H. F., Dvorak A. M., Manseau E. J., Wiberg L., Churchill W. H. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1979. — Vol. 62. — P. 1459—1472.
18. Saphir O. The fate of carcinoma emboli in the lung // *Am. J. Pathol.* — 1947. — Vol. 23. — P. 245—253.
19. Activation of coagulation and angiogenesis in cancer. Immunohistochemical localization in situ of clotting proteins and vascular endothelial growth factor in human cancers / Shoji M., Hancock W. W., Abe K., Micko C., Casper K. A., Baine R. M., Wilcox J. N., Danave I., Dillehay D. L., Matthews E., Contrino J., Morrissey J. H., Gordon S., Edgington T. S., Kudryk B., Kreutzer D. L., Rickles F. R. // *Am. J. Pathol.* — 1998. — Vol. 152. — P. 399—411.
20. Sproul E. E. Carcinoma and venous thrombosis: The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis // *Am. J. Med. Sci.* — 1938. — Vol. 34. — P. 566—585.
21. Platelet-tumor cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease / Gasic G. J., Gasic T. B., Galanti N., Johnson T., Murphy S. // *Int. J. Cancer.* — 1973. — Vol. 11. — P. 704—718.
22. Immunologic rejection of mammary adenocarcinoma (TA-3-St) in C57 BL/6 mice: participation of neutrophils and activated macrophages with fibrin formation / Dvorak A. M., Connell A. B., Proppe K., Dvorak H. F. // *J. Immunol.* — 1978. — Vol. 120. — P. 1240—1248.
23. Human breast carcinoma. Fibrin deposits and desmoplasia. Inflammatory cell type and distribution. Microvasculature and infarction / Dvorak H. F., Dickersin G. R., Dvorak A. M., Manseau E. J., Pyne K. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1981. — Vol. 67. — P. 335—345.
24. In situ detection of the expression of tissue factor in vascular endothelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease / Contrino J., Hair G. A., Kreutzer D. L., Schmeizl M. A., Rickles F. R. // *Nat. Med.* — 1996. — Vol. 2. — P. 209—215.
25. Rickles F. R., Levine M. N. Hemostatic and Thrombotic Disorders of Malignancy // *Consultative Hemostasis and Thrombosis* / C. S. Kitchens (ed.). — W. B. Saunders Company, 2004. — P. 325—341.
26. Rickles F. R., Levine M., Dvorak H. B. Abnormalities of hemostasis in malignancy // *Hemostasis and Thrombosis* / Colman R. W., Hirsh J., Marder V. J. (eds.). — 4th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. — P. 1131—1152.
27. Green K. B., Silverstein R. L. Hypercoagulability in cancer // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 1996. — Vol. 10. — P. 499—530.
28. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicine // Frankfurt: Meidinger Sohn, 1856. — 447 p.
29. Antithrombin III profiles in malignancy, relationship to primary tumors and metastatic sites / Honegger H., Anderson N., Hewitt L. A., Tullis J. L. // *Thromb. Haemost.* — 1981. — Vol. 46. — P. 500—503.
30. Hemostatic abnormalities in untreated cancer: Incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complication / Nand S., Fisher S. G., Salgia R., Fisher R. I. // *J. Clin. Oncol.* — 1987. — Vol. 5. — P. 1998—2003.
31. A prothrombotic state in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy / Rella C., Coviello M., Giotta F., Maiello E., Colavito P., Colangelo D., Quaranta M., Colucci G., Schittulli F. // *Breast Cancer Res. Treat.* — 1996. — Vol. 40. — P. 151—159.
32. Cooper H. A., Bowie E. J. W., Owen C. A. J. Evaluation of patients with increased fibrinolytic split products in their serum // *Mayo Clin. Proc.* — 1974. — Vol. 49. — P. 654—657.
33. Luzzatto G., Schafer A. I. The prethrombotic state in cancer // *Semin. Oncol.* — 1990. — Vol. 17. — P. 147—159.
34. Rasche H., Dietrich M. Hemostatic abnormalities associated with malignant diseases // *Eur. J. Cancer.* — 1977. — Vol. 13. — P. 1053—1064.
35. Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer / Edwards R. L., Rickles F. R., Moritz T. E., Henderson W. G., Zacharski L. R., Forman W. B., Cornell C. J., Forcier R. J., O'Donnell J. F., Headley E. // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1987. — Vol. 88. — P. 596—602.
36. Francis J. L. Hemostasis and cancer // *Med. Lab. Sci.* — 1989. — Vol. 46, N 4. — P. 331—346.
37. Levin J., Conley C. L. Thrombocytosis associated with malignant disease // *Arch. Intern. Med.* — 1964. — Vol. 14. — P. 497—500.
38. Steingart R. H. Coagulation disorders associated with neoplastic disease // *Recent Results Cancer Res.* — 1988. — Vol. 108. — P. 37—43.
39. Goldsmith G. H. Jr. Hemostatic disorders associated with neoplasia // *Disorders of Hemostasis* / O. D. Ratnoff, C. D. Forbes (eds.). — 2nd ed. — Philadelphia: Grune & Stratton, 1991. — P. 352—368.
40. Ratnoff O. D. Hemostatic emergencies in malignancy // *Semin. Oncol.* — 1989. — Vol. 16, N 6. — P. 561—571.

41. Selroos O. Thrombocytosis // *Acta. Med. Scand.* — 1973. — Vol. 93. — P. 431—436.
42. Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5. — P. 632—634.
43. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study / Heit J. A., Silverstein M. D., Mohr D. N., Petterson T. M., O'Fallon W. M., Melton L. J. 3rd. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 809—815.
44. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study / Silverstein M. D., Heit J. A., Mohr D. N., Rooke T. W., Lohse C. M., Petterson T. M., O'Fallon W. M., Melton L. J. // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 585—593.
45. The hypercoagulable state of malignancy: Pathogenesis and current debate / Caine G. J., Stonelake P. S., Lip G. Y., Kehoe S. T. // *Neoplasia.* — 2002. — Vol. 4. — P. 465—473.
46. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study / Heit J. A., O'Fallon W. M., Petterson T. M., Lohse C. M., Silverstein M. D., Mohr D. N., Melton L. J. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 1245—1248.
47. Venous thromboembolism and cancer / Baron J. A., Gridley G., Weiderpass E., Nyrén O., Linet M. // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 1077—1080.
48. Gomes M. P., Deitcher S. R. Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients // *Oncology (Huntingt.)*. — 2003. — Vol. 17. — P. 126—135.
49. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: Incidence, causes and prognostic relevance / Ottinger H., Belka C., Kozole G., Engelhard M., Meusers P., Paar D., Metz K. A., Leder L. D., Cyrus C., Gnath S. // *Eur. J. Haematol.* — 1995. — Vol. 54. — P. 186—194.
50. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer / Stein P. D., Beemath A., Meyers F. A., Skaf E., Sanchez J., Olson R. E. // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119, N 1. — P. 60—68.
51. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism / Sørensen H. T., Mellemkjaer L., Olsen J. H., Baron J. A. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343, N 25. — P. 1846—1850.
52. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients Alok A., Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E., Fisher R. I., Kuderer N. M., Lyman G. H. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 3. — P. 484—490.
53. Gallus A. S. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 78. — P. 126—132.
54. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis / Prandoni P., Lensing A. W., Piccoli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B., Marchiori A., Sabbion P., Prins M. H., Noventa F., Girolami A. // *Blood.* — 2002. — Vol. 100, N 10. — P. 3484—3488.
55. Elting L. S., Escalante C. P., Cooksley C. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164. — P. 1653—1661.
56. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis / Blom J. W., Doggen C. J., Osanto S., Rosendaal F. R. // *JAMA.* — 2005. — Vol. 293, N 6. — P. 715—722.
57. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers / Chew H. K., Wun T., Harvey D., Hong Zhou, White R. H. // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166, N 4. — P. 458—464.
58. Wun T., White R. H. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism // *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2009. — Vol. 22, N 1. — P. 9—23.
59. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study / Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E., Lyman G. H. // *Cancer.* — 2005. — Vol. 104, N 12. — P. 2822—2829.
60. 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, N 5. — P. 285—291.
61. Sallah S., Wan J. Y., Nguyen N. P. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics // *Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 87, N 4. — P. 575—579.
62. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy / Cavo M., Zampagni E., Cellini C., Tosi P., Cangini D., Cini M., Valdré L., Palareti G., Masini L., Tura S., Baccarani M. // *Blood.* — 2002. — Vol. 100, N 6. — P. 2272—2273.
63. Kabbinnar F., Hurwitz H. I., Fehrenbacher L. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, N 4. — P. 60—65.
64. Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416 / Kuenen B. C., Levi M., Meijers J. C., van Hinsbergh V. W., Berkhof J., Kakkar A. K., Hoekman K., Pinedo H. M. // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, N 11. — P. 2192—2198.
65. Shah M. A., Ilson D., Kelsen D. P. Thromboembolic events in gastric cancer: High incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 11. — P. 2574—2576.
66. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors — a meta-analysis: On behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH / Barbui T., Finazzi G., Grassi A., Marchioli R. // *Thromb. Haemost.* — 1996. — Vol. 75, N 2. — P. 368—371.
67. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients / Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J., Piper M., Schwarzer G., Sandercock J., Trelle S., Weingart O., Bayliss S., Djulbegovic B., Bennett C. L., Langensiepen S., Hyde C., Engert A. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98, N 10. — P. 708—714.
68. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients / Kröger K., Weiland D., Ose C., Neumann N., Weiss S., Hirsch C., Urbanski K., Seeber S., Scheulen M. E. // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17, N 2. — P. 297—303.
69. Effect of Factor V Leiden and prothrombin G20210 — A mutations on thromboembolic risk in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention trial / Abramson N., Costantino J. P., Garber J. E., Berliner N., Wickerham D. L., Wolmark N. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98, N 13. — P. 904—910.
70. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: Incidence and effect on survival / Alcalay A., Wun T., Khatri V., Chew H. K., Harvey D., Hong Z., White R. H. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 7. — P. 1112—1118.
71. Factor V Leiden and PT G20210A mutations in cancer patients with and without venous thrombosis / Eroglu A., Kurtman C., Ulu A., Cam R., Akar N. // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3, N 5. — P. 1323—1324.
72. Prevalence of Factor V 1691 G-A (Leiden) and prothrombin G20210A polymorphisms and the risk of venous thrombosis among cancer patients / Eroglu A., Ulu A., Cam R., Kurtman C., Akar N. // *J. Thromb. Thrombolys.* — 2007. — Vol. 23, N 1. — P. 31—34.
73. Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients / Kennedy M., Andreescu A. C., Greenblatt M. S., Jiang H., Thomas C. A., Chassereau L., Wong C., Durda P., Cushman M. // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 128, N 3. — P. 386—388.
74. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: Results of a record linkage study / Blom J. W., Vanderschoot J. P., Oostindier M. J., Osanto S., van der Meer F. J., Rosendaal F. R. // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4, N 3. — P. 529—535.
75. Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways / Andtbacka R. H., Babiera G., Singletary S. E., Hunt K. K., Meric-Bernstam F., Feig B. W., Ames F. C., Ross M. I., Dejesus Y., Kuerer H. M. // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 243, N 1. — P. 96—101.
76. Bergqvist D. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis // *J. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 95, N 2. — P. 167—174.
77. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study / Fisher B., Costantino J. P., Wickerham D. L., Redmond C. K., Kavanah M., Cronin W. M., Vogel V., Robidoux A., Dimitrov N., Atkins J., Daly M., Wieand S., Tan-Chiu E., Ford L., Wolmark N. // *J. Natl. Cancer.* — 1998. — Vol. 90, N 18. — P. 1371—1388.

78. 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 / Pritchard K. I., Paterson A. H., Paul N. A., Zee B., Fine S., Pater J. // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14, N 10. — P. 2731—2737.
79. Saphner T., Tormey D. C., Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — Vol. 9, N 2. — P. 286—294.
80. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma / Knight R., DeLap R. J., Zeldis J. B., Summit C. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2079—2080.
81. Rajkumar S. V., Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2079.
82. Rajkumar S. V. Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma // *Mayo Clin. Proc.* — 2005. — Vol. 80, N 12. — P. 1549—1551.
83. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: A prospective multicentre study / Cortelezzi A., Moia M., Falanga A., Pogliani E. M., Agnelli G., Bonizzoni E., Gussoni G., Barbui T., Mannucci P. M., CATHEM Study Group // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 129, N 6. — P. 811—817.
84. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer / Lee A. Y., Levine M. N., Butler G., Webb C., Costantini L., Chushu Gu., Julian J. A. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, N 9. — P. 1404—1408.
85. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients / Tesselaar M. E., Ouwerkerk J., Nooy M. A., Rosendaal F. R., Osanto S. // *Eur. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 40, N 15. — P. 2253—2259.
86. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis / Khorana A. A., Kuderer N. M., Culakova E., Lyman G. H., Francis C. W. // *Blood.* — 2008. — Vol. 111, N 10. — P. 4902—4907.
87. Falanga A. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis // *Haematologica.* — 2005. — Vol. 90, N 2. — P. 90—149.
88. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer / Lyman G. H., Khorana A. A., Falanga A., Pearson D. C., Flowers C., Jahanzeb M., Kakkar A., Kuderer N. M., Levine M. N., Liebman H., Mendelson D., Raskob G., Somerfield M. R., Thodiyil P., Trent D., Francis C. W. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, N 34. — P. 5490—5505.
89. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer / 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.
90. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) / Tsai A. W., Cushman M., Rosamond W. D., Heckbert S. R., Tracy R. P., Aleksic N., Folsom A. R. // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 113, N 8. — P. 636—642.
91. Falanga A. The effect of anticoagulant drugs on cancer // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 2, N 8. — P. 1263—1265.
92. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer / Altiribas M., Coskun H. S., Er O., Ozkan M., Eser B., Unal A., Cetin M., Soyuer S. // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 2, N 8. — P. 1266—1271.
93. Low molecular weight heparin therapy with dalteparin and survival in advanced cancer: the framing advanced malignancy 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, N 10. — P. 1944—1948.
94. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy / Klerk C. P., Smorenburg S. M., Omen 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, N 10. — P. 2130—2135.
95. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism / Lee A. Y., Rickles F. R., Julian J. A., Gent M., Baker R. I., Bowden C., Kakkar A. K., Prins M., Levine M. N. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 10. — P. 2123—2129.
96. Donati M. B. Thrombosis and cancer: Trousseau syndrome revisited // *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* — 2009. — Vol. 22, N 1. — P. 3—8.
97. Prevention of platelet-polymorphonuclear leukocyte interactions: new clues to the antithrombotic properties of parnaparin, a low molecular weight heparins / Maugeri N., de Gaetano C., Barbanti M., Donati M. B., Cerletti C. // *Haematologica.* — 2005. — Vol. 90, N 6. — P. 883—889.
98. Parnaparin, a low molecular weight heparin, prevents P-selectin-dependent formation of platelet-leukocyte aggregates in human whole blood / Maugeri N., Di Fabio C., Barbanti M., de Gaetano G., Donati M. B., Cerletti C. // *Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 97, N 6. — P. 965—973.

Поступила 18.04.2011

*Sergey Alexandrovich Shaposhnikov¹, Sergey Vasilievich Sinkov²,
Igor Borisovich Zabolotskikh³*

HEMOSTASIS ABNORMALITIES ASSOCIATED WITH CANCER: CONTEMPORARY OVERVIEW

¹ MD, PhD, Applicant for Doctor Degree, Chair of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology,
Kuban State Medical University (4, ul. Sedina, Krasnodar, 350063, RF)

² MD, PhD, DSc, Assistant Professor, Chair of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology,
Kuban State Medical University (4, ul. Sedina, Krasnodar, 350063, RF)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Chair of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology,
Kuban State Medical University (4, ul. Sedina, Krasnodar, 350063, RF)

Address for correspondence: Sinkov Sergey Vasilievich, kv. 88, d. 136, ul. Rossiyskaya,
Krasnodar, 350901, RF; e-mail: ssinkov@yandex.ru

First literature evidence of relationship between venous thrombosis and neoplastic disease was published 145 years ago. More recently multiple histopathological, laboratory and clinical data were obtained to confirm this relationship. Venous thrombosis and pulmonary thromboembolism are common (4 to 20%) complications of cancer and are a leading cause of deaths in cancer patients. It is quite possible that frequency of venous thrombosis and pulmonary thromboembolism is underestimated, since by autopsy this rate may be more than 50%. This overview describes current evidence-based 2007 American Society of Clinical Oncology guidelines for prevention and treatment of venous thromboembolism associated with cancer.

Key words: neoplastic disease, hemostasis abnormalities, venous thrombosis, prevention of thrombotic events.