

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, А.В. Андрияшкин

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра факультетской хирургии, г.Москва

Кириенко Александр Иванович, зав. курсом сердечно-сосудистой хирургии и хирургической флебологии, член-корр. РАМН, профессор, д-р мед. наук, 117049, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, дом 10, корпус 5, тел. 8 (495) 633-86-94 e-mail: phlebo-union@mtu-net.ru

В статье представлены современные подходы к профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Обсужден опыт международных и российских экспертных сообществ, который нашел свое воплощение в ряде клинических рекомендаций, опубликованных в последнее время. Хирургические вмешательства по поводу онкологических заболеваний означают наличие высокой степени риска тромбоэмболических осложнений у пациента. В связи с этим профилактические мероприятия у этой категории больных должны проводиться в обязательном порядке. Основой профилактики является широкое использование антикоагулянтных средств.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, профилактика, антикоагулянтная терапия.

PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH CANCER

A.I. Kirienko, I.A. Zolotukhin, A.V. Andriyashkin

Russian State Medical University, Department of Surgery, Moscow

The aim of this article is to present modern approaches to venous thromboembolism prevention in patients with cancer. The paper summarizes international and local experience which is presented in many consensus documents recently issued by professional societies. Any surgery which is performed for oncological patient means extremely high risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. That is why the prophylaxis is necessary and mandatory for cancer patients. The basic principle of the prophylaxis is to use anticoagulants, preferably low molecular weight heparins, in appropriate dosages and for appropriate duration.

The key words: venous thromboembolic complications, prophylaxis, anticoagulant therapy.

Несколько лет назад один из авторов этой статьи в экстренном порядке оперировал больную В. 64 лет, поступившую в клинику с картиной острой толстокишечной непроходимости. Причиной заболевания послужила опухоль восходящей ободочной кишки. Была выполнена правосторонняя гемиколэктомия. Послеоперационный период протекал гладко. Пациентка была рано активизирована и на вторые сутки уже ходила. Соблюдался режим эластической компрессии, в течение всего срока госпитализации вплоть до выписки больная получала нефракционированный гепарин (НФГ) в профилактической дозировке. На пятые сутки после операционного периода

выполнено ультразвуковое ангиосканирование, по данным которого признаков тромбоза вен нижних конечностей не было выявлено. Через 10 дней после операции швы были сняты, пациентку выписали домой с назначением введения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в профилактической дозировке в течение 4 недель (как это указано в Российских клинических рекомендациях по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)). Однако, как стало известно в дальнейшем, через неделю после выписки больная самостоятельно прекратила введение НМГ. А ещё через 6 дней пациентка внезапно скончалась. На секции было установлено, что при-

чиной смерти послужила массивная тромбоэмболия лёгочных артерий (ТЭЛА).

Анализируя этот случай, можно с уверенностью сказать, что немалую роль в судьбе больной сыграло не только перенесённое хирургическое вмешательство, но и наличие неопластического процесса. Кроме того, огромное значение имело нарушение режима профилактики послеоперационных ВТЭО – прекращение введения НМГ ранее положенного срока.

Высокий риск развития венозного тромбоза у больных, страдающих злокачественными новообразованиями, хорошо известен. Ещё в 1865 году знаменитый французский клиницист Арман Труссо указал на связь между флеботромбозом и висцеральным раком. В своей работе «Phlegmasia alba dolens» он отметил, что мигрирующие тромбофлебиты и флеботромбозы могут быть одними из первых симптомов скрыто протекающего и не выявленного роста злокачественной опухоли, на многие месяцы опережающие клинические проявления новообразования [38]. По современным данным у больных с «идиопатическим» тромбозом – без наличия у них явных факторов риска тромбообразования – частота выявления неопластического процесса в первый год после возникновения острого венозного тромбоза (ОВТ) в 7 раз выше, чем у пациентов с тромбозом и известными факторами риска его возникновения [3].

В настоящее время, несмотря на значительный прогресс медицинской науки и хирургических технологий, венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) остаются одной из ведущих проблем в хирургии и онкологии [14]. ВТЭО оказывают существенное влияние на смертность онкологических больных, подвергающихся оперативным вмешательствам и/или получающим противоопухолевую химиотерапию [14,23]. По данным литературы вероятность летального исхода от тромбоэмболических осложнений среди онкологических больных, перенесших хирургическое лечение, в среднем в 3 раза выше, чем у неонкологических пациентов, перенесших схожие оперативные вмешательства [21]. Патологоанатомические исследования свидетельствуют о том, что лёгочная эмболия является основной причиной смерти у 8–35% онкологических больных [19]. Кроме того, у пациентов с онкологическими заболеваниями ОВТ и ТЭЛА рецидивируют в 3 раза чаще, чем у больных, не имеющих злокачественных опухолей, и требуют более длительной антикоагулянтной терапии, из-за чего риск геморрагических осложнений у онкологических пациентов по сравнению с неонкологическими увеличивается вдвое [33].

ВТЭО у онкологических больных значительно увеличивают расходы на лечение. По данным ретроспективного анализа, в США в 2002 году средняя продолжительность стационарного лечения по поводу ОВТ составила 11 дней, а средняя стоимость – 20065 долларов США [20]. Таким образом, уменьшение частоты ОВТ и ТЭЛА у онкологических больных может существенно улучшить прогноз, снизить смертность и оптимизировать расходы на лечение.

Какие же факторы способствуют увеличению риска ВТЭО у онкологических пациентов? Почему у больных злокачественными новообразованиями развивается состояние тромбофилии?

Риск ВТЭО различается в различных подгруппах онкологических больных и зависит от течения болезни. Современные исследования подтвердили статистически сильную связь ОВТ и ТЭЛА с новообразованиями поджелудочной железы, желудка, головного мозга, яичников, почки, лёгкого, гемобластомами (особенно лимфомами), а также с наличием отдалённых метастазов [12,26,27,30,35,37]. Выделяют три группы факторов риска развития ВТЭО у онкологических больных. К первой группе относят факторы, обусловленные «общими» особенностями пациентов. Они включают в себя возраст старше 60 лет, расу (у чернокожих риск повышен), ОВТ и ТЭЛА в анамнезе, сопутствующие заболевания (ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, сердечно-сосудистая недостаточность, заболевания почек и лёгких, тяжело протекающее инфекционное заболевание, сепсис). К этой категории можно отнести антифосфолипидный синдром и врождённые тромбофилии, обусловленные генетически аномальными факторами свёртывания крови (Лейденская мутация V фактора, мутация протромбина G20210A), наличием, дефицитом естественных антикоагулянтов, таких, как антитромбин III, протеин С, протеин S, недостатком активаторов фибринолиза [2,9,12,15,25,26,27].

Ко второй группе относят «опухоль-зависимые» факторы. Основанием для выделения данной категории факторов риска ВТЭО послужило открытие способности опухолевых клеток продуцировать активаторы процесса свёртывания крови или ингибиторы естественных антикоагулянтов и фибринолиза. Раковые клетки содержат раковый прокоагулянт А-СРА, который обладает тромбопластиноподобными свойствами и активирует процесс свёртывания крови, непосредственно воздействуя на X-фактор. Раковые прокоагулянты повышают тромбогенный потенциал крови, индуцируют локальное (в сосудах опухоли) и диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови [9,12,13,27,37].

К третьей группе факторов риска ВТЭО у больных со злокачественными новообразованиями относят факторы, обусловленные проводимым лечением. Онкологические больные, получающие активную терапию, имеют более высокий риск ВТЭО. По результатам популяционного исследования, химиотерапия приводит к повышению риска ОВТ и ТЭЛА в 6,5 раз [24,36]. Само по себе оперативное вмешательство (даже самое небольшое) у этой категории больных может служить пусковым моментом развития тромбоза глубоких вен и ТЭЛА [21]. При этом оперативное лечение является основным для большинства онкологических больных. При соблюдении принципа максимальной радикальности операции, пациенты переносят обширные хирургические вмешательства, что часто приводит к длительной иммобилизации в послеоперационном периоде. Кроме того, в последующем нередко требуется проведение химиотера-

пии, облучения, установки центральных венозных катетеров на длительное время [3]. Всё это ведёт к значительному увеличению частоты тромботических осложнений у данной группы пациентов.

В наши дни значимость проблемы ВТЭО для большинства практикующих хирургов очевидна. За последние 20 лет в мире был проведён колоссальный объём научных исследований, посвящённых изучению этого вопроса. Итогом работы десятков исследовательских групп стало несколько согласительных документов, разработанных экспертами авторитетных профессиональных сообществ, содержащих рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. Наиболее известными и полными из них являются подготовленные Американской коллегией торакальных врачей «Основанные на доказательствах рекомендации для клинической практики», пересматриваемые раз в 4 года [22]. Также в 2007 году Американским обществом клинических онкологов (ASCO) были опубликованы «Рекомендации по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбоэмболий у онкологических больных», содержащие составленные на основе тщательного анализа литературы алгоритмы действий врача в различных клинических ситуациях [31]. В России национальные «Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений» были разработаны и утверждены группой экспертов, в которую вошли представители всех основных клинических дисциплин, в 2010 году [7]. В них представлены современные подходы к профилактике ВТЭО, которые, если говорить об онкологических больных, требуют превентивных мер у каждого пациента, которому планируется хирургическое вмешательство. Характер действий лечащего врача определяется степенью риска развития ВТЭО, а основой профилактики признаётся широкое использование антикоагулянтных средств.

Следует отметить, что даже самые совершенные и составленные самыми авторитетными специалистами рекомендации сами по себе не в состоянии решить проблему профилактики ВТЭО. Наглядным свидетельством тому стали результаты международного многоцентрового исследования ENDORSE проводимого в 2006-2007 годах, в котором приняли участие 10 российских больниц. Основными задачами этого проекта стало определение доли больных, которым необходима профилактика ВТЭО, и доли тех, кому её проводят. Результаты российской части ENDORSE оказались удручающими – при том, что риск развития ВТЭО фиксировали в среднем у 52% хирургических больных, в отечественных стационарах профилактические меры назначали всего 25,9% из них [8]. Тем не менее, за последние несколько лет ситуация изменилась в лучшую сторону. Во многом это стало возможным благодаря активному продвижению среди широкого круга практикующих хирургов идеологии профилактики ВТЭО. В 2009 году Ассоциация флебологов России совместно с российским представительством компании «Санофи-авентис групп» инициировали работу научно-исследовательского проекта «Территория

безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений». Исследование проходит в 60 хирургических стационарах различного профиля в 5 регионах России. К июню 2010 года получены сведения о 18974 оперированных пациентов. Онкопатология выявлена у 20,6% из них. При анализе полученной информации обнаружены весьма обнадеживающие данные. Меры по профилактике ВТЭО были назначены абсолютному числу пациентов (96,7%), что даёт серьёзный повод для оптимизма. Вместе с тем, у значительной части больных, перенесших хирургические вмешательства, степень риска ВТЭО была недооценена, в связи с чем профилактические мероприятия проводились не в полном объёме [6].

Хирургические вмешательства по поводу онкологических заболеваний означают наличие высокой степени риска ВТЭО у пациента [4]. В связи с этим профилактические мероприятия у этой категории больных должны проводиться в обязательном порядке. С целью профилактики ВТЭО у онкологических больных используют те же средства, какие применяются в общей хирургии. Эти средства делят на физические (механические) и фармакологические. К первой группе относят разные способы ускорения венозного кровотока, что препятствует одному из важнейших факторов в генезе тромбообразования: застою крови в венах нижних конечностей. Венозный застой можно предотвратить путём ранней активизации пациентов в послеоперационном периоде, эластической компрессии нижних конечностей (предпочтительнее использование с этой целью специальных эластических гольф и чулок, обеспечивающих максимальное давление на уровне лодыжек с постепенным его снижением в проксимальном направлении), прерывистой пневмокомпрессии ног с помощью специальных компрессора и манжеток, разделённых на несколько камер, в которые попеременно подаётся воздух, а также «ножной педали», позволяющей добиваться пассивного сокращения икроножных мышц. В числе общих мер, которые также могут сыграть профилактическую роль, следует упомянуть обеспечение адекватной гидратации, использование нормоволемической гемодилюции, применение максимально щадящей техники оперативного вмешательства, лечение дыхательной и циркуляторной недостаточности [4,5,31].

Фармакологические средства, используемые с целью профилактики ВТЭО у онкологических больных, представлены обычным нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (НМГ), а также непрямыми антикоагулянтами. При развитии злокачественного новообразования у пациентов с врождённой или приобретённой гипергомоцистемией показано назначение фолиевой кислоты – 1-2 мг/день. В рацион питания больных следует включать повышенное содержание овощей и фруктов, богатых фолиевой кислотой, витаминами В12 и В6 [3].

Прямые антикоагулянты (НФГ, НМГ) являются наиболее эффективными антитромботическими средствами. Их профилактическое применение необходимо у всех больных с высоким риском ВТЭО. Кроме того, НМГ способны ингибировать ростовые факторы,

тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток, рост и метастазирование опухолевых клеток [39].

Традиционным для профилактики ВТЭО является подкожное введение небольших доз НФГ. Между тем, НФГ имеет существенные недостатки: низкая биодоступность (не превышает 29% при подкожном введении), малопредсказуемый антикоагулянтный эффект, гепарининдуцированная тромбоцитопения. В настоящее время в международной клинической практике предпочтение отдаётся НМГ (эноксапарин, надропарин, далтепарин), так как многочисленные исследования показали, что они дают хороший профилактический эффект, применять их удобнее, а число геморрагических осложнений ниже. Большим преимуществом профилактики ВТЭО с помощью НМГ является то, что пациенты самостоятельно могут осуществить её дома [1,4,11,29,39].

Рекомендуемые дозы наиболее распространённых гепаринов для профилактики ВТЭО при высоком риске их развития у онкологических больных представлены ниже.

- НФГ – подкожно 5000 МЕ за 2-4 часа до операции, затем 5000 МЕ через 6-8 часов после операции, далее по 5000 МЕ 3 раза в сутки.

- Эноксапарин – подкожно 40 мг за 12 часов до операции или через 12-24 часа после операции, затем 40 мг 1 раз в сутки.

- Далтепарин – подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер или 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем 2500 МЕ через 8-12 часов (но не ранее, чем через 4 часа после окончания операции), затем со следующего дня – 5000 МЕ каждое утро.

- Надропарин – подкожно 0,4 мл за 12 часов до операции, затем 0,4 мл через 12 часов после окончания операции, затем 0,4 мл 1 раз в сутки на 2-е и 3-и сутки после операции, с 4-х суток после операции – 0,6 мл в сутки (при массе пациента более 70 кг) [3,5,7,22,17].

Профилактическое назначение антикоагулянтов у больных с злокачественными новообразованиями следует сочетать с механическими мерами ускорения венозного кровотока в нижних конечностях (эластическая компрессия, прерывистая пневмокомпрессия), что повышает эффективность профилактики. Механические способы профилактики являются методом выбора у больных с высоким риском геморрагических осложнений (или активном кровотечении). После устранения опасности кровотечения необходимо начать вводить прямые антикоагулянты [16,32].

Продолжительность профилактики зависит от многих факторов. Как минимум, она должна продолжаться до периода полной активизации пациента (7-10 дней). Однако надо учитывать, что опасность тромбообразований у онкологических больных остаётся и в более отдалённый период, что связано не только с выбросом большого количества тромбопластических субстанций в кровь во время операции, но и характером основного заболевания. Поэтому в последние годы утверждается мнение,

что онкологическим больным целесообразна длительная (не менее 1-3 месяцев) профилактика ВТЭО низкомолекулярными гепаринами, тем более, если планируется послеоперационная химио-, лучевая или гормональная терапия. При недоступности НМГ возможно применение антагонистов витамина К (целевое МНО от 2,0 до 3,0) [5,4,7,10,34].

При развитии ВТЭО в послеоперационном периоде (в отсутствии профилактики либо несмотря на её проведение) показана длительная антикоагулянтная терапия – введение НМГ как минимум в течение 6 месяцев. В последующем следует продолжить использовать НМГ или перейти на приём непрямых антикоагулянтов (целевое МНО от 2,0 до 3,0). Осуществлять профилактику рецидива ВТЭО необходимо либо неопределённо долго, либо, по крайней мере, до излечения рака [7,18,28].

Таким образом, онкологические больные представляют собой популяцию высокого риска развития ОВТ и ТЭЛА и связанных с ними осложнений, включая раннюю смертность. Повышение качества диагностики, лечения и профилактики ВТЭО у данной группы больных позволяет спасти жизни тысяч людей, снизить частоту тяжелых форм хронической венозной недостаточности и получить ощутимый экономический эффект.

Список литературы

1. Балуда В.П., Балуда М.В. Применение клексана в онкологии // Российский онкологический журнал. - 1999. - №6. - С. 54-56.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. - М.: Ньюдиамед, 2001. - 296 с.
3. Макацария А.Д., Воробьев А.В. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы // Журнал российского общества акушеров-гинекологов. - М., 2008. - №2. - С. 3-14.
4. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений: Российский консенсус. - М., 2000. - 20 с.
5. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др. Флебология: Руководство для врачей. - М.: Медицина. - 2001. - 664 с.
6. Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А. и др. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в российских стационарах (предварительные результаты проекта «Территория безопасности») // Флебология. - 2010. - №3. - С. 3-8.
7. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. - 2010. - №1. - С. 2-37.
8. Сулимов В.А., Беленцов С.М., Головина Н.И. и др. Распространенность и профилактика тромбоэмболий в клинической практике: российские результаты международного регистра ENDORSE. // Клиническая фармакология и терапия. - 2008. - №3. - С. 32-37.
9. Alcalay A., Wun T., Khatri V. et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer:

- Incidence and effect on survival // *J Clin Oncol.* - 2006. - Vol. 24. - P. 1112-1118.
10. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery of cancer // *N Engl J Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 975-980.
11. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer // *N Engl J Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 975-980.
12. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S. et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis // *JAMA.* - 2005. - Vol. 293. - P. 715-722.
13. Blom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindier M.J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: Results of a record linkage study // *J Thromb Haemost.* - 2006. - №4. - P. 529-535.
14. Caine G.J., Stonelake P.S., Lip G.Y., et al. The hypercoagulable state of malignancy: Pathogenesis and current debate // *Neoplasia.* - 2002. - №4. - P. 465-473.
15. Chew H.K., Wun T., Harvey D. et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers // *Arch Intern Med.* - 2006. - Vol. 166. - P. 458-464.
16. Clarke-Pearson D.L., Dodge R.K., Synan I. et al. Venous thromboembolism prophylaxis: Patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. // *Obstet Gynecol.* - 2003. - Vol. 101. - P. 157-163.
17. Combe S., Samama M.M. Prevention of thrombotic disease in general surgery with Clexane. // *Semin Thromb Hemost.* - 1991. - 17. - P. 291-295.
18. Deitcher S.R., Kessler C.M., Merli G. et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: Enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period // *Clin Appl Thromb Hemost.* - 2006. - Vol. 12. - P. 389-396.
19. Elting L.S., Escalante C.P., Cooksley C. et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer // *Arch Intern Med.* - 2004. - Vol. 164. - P. 1653-1661.
20. Elting L.S., Escalante C.P., Cooksley C. et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer // *Arch Intern Med.* - 2004. - Vol. 164. - P. 1653-1661.
21. Gallus A.S. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer // *Thromb Haemost.* - 1997. - Vol. 78. - P. 126-132.
22. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest.* - 2008. - Vol. 133. - P. 381-453.
23. Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M. et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based study // *Arch Intern Med.* - 2002. - Vol. 162. - P. 1245-1248.
24. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study // *Arch Intern Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 809-815.
25. Kennedy M., Andreescu A.C., Greenblatt M.S. et al: Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients // *Br J Haematol.* - 2005. - Vol. 128. - P. 386-388.
26. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study // *Cancer.* - 2005. - Vol. 104. - P. 2822-2829.
27. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients // *J Clin Oncol.* - 2006. - 24. - P. 484-490.
28. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. // *N Engl J Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 146-153.
29. Levine M.N., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primary at home with unfractionated heparin administered primary in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. // *N Engl J Med.* - 1996. - Vol. 334. - №11. - P. 677-681.
30. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C. et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: Risk analysis using Medicare claims data // *Medicine (Baltimore).* - 1999. - 78. - P. 285-291.
31. Lyman G.H., Khorana A.A., Falanga A. et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer // *Journal of Clinical Oncology.* - 2007. - Vol. 25. - № 34. - P. 53-70.
32. Maxwell G.L., Synan I., Dodge R. et al. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: A randomized trial // *Obstet Gynecol.* - 2000. - Vol. 198. - P. 989-995.
33. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // *Blood.* - 2002. - Vol. 100. - P. 3484-3488.
34. Rasmussen M.S., Jorgensen L.N., Wille-Jorgensen P. et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thrombotic complications in patients undergoing major abdominal surgery: A multicenter randomized open-label study // *J Thromb Haemost.* - 2006. - Vol. 4. - P. 2384-2390.
35. 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. - P. 575-579.
36. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year populationbased study // *Arch Intern Med.* - 1998. - Vol. 158. - P. 585-593.
37. Stein P.D., Beemath A., Meyers F.A. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer // *Am J Med.* - 2006. - Vol. 119. - P. 60-68.
38. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens // *Clinique medicale de l'Hotel-Dieu.* - 1865. - P. 654-712.
39. Zacharski Leo R. Mechanisms of Heparin Effect in Cancer // *Thromb. Haemost.* - 2001. - Vol. 104. - P. 10-20.