

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ СОСТОЯНИЯ ТРОМБООПАСНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ CAF

**Н.К. Сейдалин¹, С.В. Пушкарев¹, В.А. Лебедева¹, Г.Т. Каиров²,
В.В. Удут², О.В. Иванова³**

*ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»¹,
ГУ «НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН»²,
ГУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер»³*

Представлены результаты оценки функционального состояния системы гемостаза у больных раком молочной железы, получавших неoadъювантную химиотерапию по схеме CAF. В исследование включено 60 женщин, в основной группе – 30 пациенток, которым проводилась химиотерапия в условиях коррекции антикоагулянтами (фраксипарином), в контрольной – 30 больных, получавших лечение без дополнительной терапии сопровождения. Уровень гемостазиологических нарушений изучался с помощью функциональной пробы – двукратной локальной гипоксии верхней конечности. До начала лечения декомпенсированный тип реакции системы гемостаза определялся у каждой третьей больной. Неoadъювантная химиотерапия по схеме CAF увеличивает число больных с декомпенсированным типом в 3,3 раза и диктует необходимость специфической коррекции состояния тромбофилии антикоагулянтами, применение фраксипарина в условиях неoadъювантной химиотерапии снижает число тромбоопасных больных в 2 раза.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, система гемостаза, фраксипарин.

EARLY DIAGNOSIS AND CORRECTION OF THROMBOPHILIA FOR BREAST CANCER PATIENTS UNDER CONDITION OF NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY ACCORDING TO CAF SCHEDULE

**N.K. Seidalin¹, S.V. Pushkarev¹, V.A. Lebedeva¹, G.T. Kairov², V.V. Udut²,
O.V. Ivanova³**

*Novosibirsk State Medical University¹,
Pharmacology Research Institute, Tomsk Scientific Center of SB RAMS²,
Novosibirsk Regional Cancer Center³*

The present study was undertaken to evaluate the functional state of hemostasis system for breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy according to CAF schedule. A total of 60 patients were included into the study. The study group comprised 30 patients who received chemotherapy under condition of correction with anticoagulant agents (fracsiparin). The control group consisted of 30 patients who received treatment without additional concomitant medications. The level of hemostasiological damage was studied using functional test (double local hypoxia of upper extremity). Decompensated type of hemostasis system reaction was revealed before treatment in each third patient. Neoadjuvant chemotherapy according to CAF schedule produces a 3,3-fold increase in the number of patients with decompensated type and indicates necessity of specific correction of thrombophilia with anticoagulants. Administration of fracsiparin under condition of neoadjuvant chemotherapy reduces 2 times the number of patients with high risk of thrombosis development.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, hemostasis system, fracsiparin.

Не вызывает сомнений тот факт, что нарушения в системе гемостаза у онкологических больных, в том числе и при раке молочной железы (РМЖ), усугубляются в условиях химиотерапии, что создает реальные предпосылки для развития тромботических и геморрагических осложнений на дальнейших этапах специаль-

ного лечения [9–11,13–17]. Вместе с тем до настоящего времени нет однозначного мнения исследователей о глубине и направленности нарушений в отдельных звеньях системы гемостаза больных РМЖ при выполнении различных схем неoadъювантной полихимиотерапии [5, 6, 12], поскольку результаты большинства

исследований отражают сочетанное влияние на систему гемостаза собственно опухоли и химиопрепаратов [2, 3, 8, 9].

Изучение гемостазиологических нарушений у больных РМЖ с помощью функциональной пробы позволяет расширить современные представления о характере нарушений в отдельных звеньях системы гемостаза, механизмах их компенсации и резервных возможностях свертывающей и антикоагулянтной систем крови на этапах лекарственного лечения, что должно существенно снизить частоту негативных гемостазиологических последствий полихимиотерапии [1, 4, 7].

Цель настоящего исследования – изучить с помощью функциональной пробы степень тяжести и направленность нарушений в тромбоцитарно-сосудистом, коагуляционном звеньях системы гемостаза и суммарной литической активности крови больных раком молочной железы в условиях неoadъювантной химиотерапии по схеме САФ и оценить эффективность их профилактики фраксипарином.

Материал и методы

В исследование включены 60 больных РМЖ в возрасте 42–64 лет, с распространенностью опухоли $T_{1-3}N_{1-2}M_0$, которым было проведено три курса неoadъювантной химиотерапии по схеме САФ: циклофосфан в дозе 200 мг/м² внутримышечно, ежедневно в течение 14 дней, доксорубин в дозе 40 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, фторурацил в дозе 750 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни [5].

Методом нумерованных конвертов все больные были разделены на 2 группы. В I (контрольной) группе – 30 больных, коррекция нарушений в системе гемостаза не проводилась. Во II (основной) группе – 30 пациенток, специфическая коррекция тромбоопасности выполнена подкожным введением 0,3 мл (2850 МЕ) фраксипарина 2 раза в сут [14, 15, 17].

Характер функционального взаимодействия коагуляционного звена системы гемостаза и суммарной литической активности крови больных РМЖ оценивали по данным тромбоэластографии (ТЭГ), аутокоагуляционного теста (АКТ), суммарного индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ) и растворимых ком-

плексов мономер-фибрина [1, 4] в условиях сниженной контактной активации, указанные параметры определяли дважды: до и после 2-кратной локальной гипоксии верхней конечности – функциональной пробы, разработанной И.И. Тютриным с соавт. [1]. Оценку резервных возможностей тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного звеньев системы гемостаза и суммарной литической активности крови в обеих группах больных проводили до начала химиотерапии и на 15-е сут после окончания каждого курса химиотерапии.

Результаты и обсуждение

В условиях функциональной пробы – двукратной локальной гипоксии верхней конечности – в обеих группах больных выявлено три типа реакции системы гемостаза, условно названных «компенсированный», «субкомпенсированный» и «декомпенсированный». До начала неoadъювантной полихимиотерапии у больных I группы компенсированный тип реакции выявлен у 56,6 %, а субкомпенсированный тип реакции исследуемой системы – у 33,3 % пациенток. Наряду с этим в 10,1% случаев у больных РМЖ до цитостатического лечения регистрировали тромбоопасный – декомпенсированный тип реакции (табл. 1). Во II группе больных до начала лечения компенсированный тип реакции системы гемостаза регистрировали в 53,3 % случаев, субкомпенсированный тип реакции установлен у 33,3 % и тромбоопасный (декомпенсированный тип реакции исследуемых систем) – у 13,4 % больных (табл. 2).

Компенсированный тип реакции исследуемых систем в обеих группах характеризовался тенденцией к снижению уровня РФМК в пробе и достоверным снижением АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов от исходных значений до пробы. Реакция коагуляционного звена системы гемостаза свидетельствовала об ослаблении кинетики тромбинообразования, что отражало статистически значимое увеличение времени достижения максимальной свертывающей активности тромбина (T_2) в АКТ. Об ослаблении тромбиновой активности крови в ответ на пробу свидетельствовало достоверное снижение максимальной свертывающей активности тромбина (МА) и увеличение общей

Таблица 1

Функциональное состояние системы гемостаза больных раком молочной железы I группы до начала неoadъювантной химиотерапии (X±m)

Показатели	Фон n=30	Тип реакции		
		Компенсированный n=17	Субкомпенсированный n=10	Декомпенсированный n=3
СИАТ (%)	49,94 ± 2,22	36,61 ± 1,99*	58,05 ± 40,0*	70,01 ± 1,09*
РФМК (мг/100 мл)	3,28 ± 0,06	3,22 ± 0,05	3,61 ± 0,11	8,70 ± 0,43*
Тромбоэластография (ТЭГ)				
г (мин)	11,01 ± 1,12	15,47 ± 1,18*	6,04 ± 1,11*	4,12 ± 1,32*
к (мин)	5,71 ± 0,34	6,09 ± 0,32	5,56 ± 0,53	3,16 ± 0,12*
t (мин)	35,22 ± 2,16	36,82 ± 1,66	18,31 ± 1,29*	18,20 ± 1,21*
МА (мм)	49,23 ± 2,18	48,82 ± 0,80	50,28 ± 1,81	56,11 ± 1,40*
СЛА (%)	13,75 ± 1,31	25,15 ± 1,38*	19,98 ± 2,30*	7,54 ± 1,26*
ИТП (отн. ед.)	7,20 ± 1,38	4,29 ± 1,20*	9,36 ± 1,44*	15,12 ± 1,93*
Аутокоагуляционный тест (АКТ)				
T ₁ (мин)	1,26 ± 0,17	1,26 ± 0,18	1,08 ± 0,04*	1,04 ± 0,01*
T ₂ (мин)	9,36 ± 0,22	11,31 ± 0,36*	8,09 ± 0,28	7,52 ± 0,25*
A (%)	65,84 ± 2,19	65,87 ± 2,10	72,30 ± 4,22*	73,34 ± 2,19
МА(%)	86,04 ± 1,68	72,88 ± 2,14	96,45 ± 1,03*	98,06 ± 1,02*
ИИТ (отн. ед.)	1,59 ± 0,07	1,92 ± 0,02*	1,62 ± 0,05	1,66 ± 0,02

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с фоновыми показателями (p<0,05), к – время образования сгустка, T₁ – время достижения ½ МА, T₂ – время достижения МА, А – свертывающая активность тромбина на 2-й мин инкубации гемолизат-кальциевой смеси.

Таблица 2

Функциональное состояние системы гемостаза больных раком молочной железы II группы до начала неoadъювантной химиотерапии (X±m)

Показатели	Фон n=30	Тип реакции		
		Компенсированный n=17	Субкомпенсированный n=10	Декомпенсированный n=3
СИАТ (%)	51,09 ± 1,60	37,95 ± 1,33*	72,80 ± 1,58*	76,02 ± 1,66*
РФМК (мг/100 мл)	3,51 ± 0,03	3,28 ± 0,05	3,84 ± 0,23	10,13 ± 0,84*
Тромбоэластография (ТЭГ)				
г (мин)	10,22 ± 1,34	15,33 ± 1,24*	5,22 ± 1,55*	4,16 ± 1,38*
к (мин)	5,90 ± 0,52	5,84 ± 0,39	5,17 ± 0,72	3,06 ± 0,22*
t (мин)	34,10 ± 2,15	35,20 ± 1,55	20,72 ± 1,12*	19,42 ± 1,10*
МА (мм)	47,50 ± 2,51	48,30 ± 1,27	53,55 ± 4,72	55,20 ± 1,62*
СЛА (%)	13,07 ± 1,70	25,12 ± 1,40*	16,51 ± 1,04*	7,15 ± 1,89*
ИТП (отн. ед.)	8,03 ± 1,54	4,09 ± 1,21*	18,04 ± 1,25*	14,77 ± 1,11*
Аутокоагуляционный тест (АКТ)				
T ₁ (мин)	1,26 ± 0,18	1,25 ± 0,19	1,05 ± 0,14*	1,00 ± 0,16*
T ₂ (мин)	9,58 ± 0,31	11,54 ± 0,30*	7,92 ± 0,40*	7,67 ± 0,22*
A (%)	65,94 ± 1,13	63,82 ± 1,17	63,96 ± 1,84	65,30 ± 1,91
МА(%)	86,94 ± 1,48	70,51 ± 1,50	98,07 ± 1,70*	98,58 ± 1,44*
ИИТ (отн. ед.)	1,66 ± 0,08	1,94 ± 0,06*	1,65 ± 0,11	1,36 ± 0,09*

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с фоновыми показателями (p<0,05), к – время образования сгустка, T₁ – время достижения ½ МА, T₂ – время достижения МА, А – свертывающая активность тромбина на 2-й мин инкубации гемолизат-кальциевой смеси.

антитромбиновой активности крови фоновых значений. Статистически значимой динамики других показателей АКТ в ответ на пробу нами не выявлено. В ТЭГ время реакции (τ) и суммарная литическая активность крови (СЛА) в условиях функциональной пробы достоверно увеличивались по отношению к исходным (до пробы) значениям ($p < 0,05$). Отражением структурной гипокоагуляции являлось статистически значимое снижение индекса тромбодинамического потенциала (ИТП) (табл. 1–2).

Субкомпенсированный тип реакции системы гемостаза больных обеих групп характеризовался тенденцией к повышению уровня РФМК и усилением агрегационной функции тромбоцитов по сравнению с фоновыми показателями. Реакция коагуляционного компонента системы гемостаза, оцениваемая по данным АКТ и ТЭГ, характеризовалась усилением кинетики тромбинообразования, что отражало достоверное укорочение показателей T_1 и T_2 . Повышение максимальной свертывающей активности тромбина (МА) по сравнению с исходным демонстрирует усиление тромбиновой активности крови, при отсутствии достоверной динамики общей антитромбиновой активности крови (ИИТ) в условиях пробы. По данным ТЭГ, время начала реакции достоверно сокращалось, время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка статистически значимо укорачивалось, а индекс тромбодинамического потенциала (ИТП) достоверно увеличивался по сравнению со значениями до пробы. При этом СЛА крови в условиях пробы достоверно повышалась (табл. 1–2).

Декомпенсированный тип реакции системы гемостаза больных обеих групп характеризовался достоверным повышением агрегационной функции тромбоцитов, усилением прокоагулянтной и угнетением суммарной литической активности крови. Так, усиление агрегационной функции тромбоцитов в условиях пробы отражало достоверное повышение СИАТ, по сравнению с фоновыми значениями. По данным АКТ, реакция коагуляционного звена системы гемостаза характеризовалась усилением кинетики тромбинообразования, что проявлялось в достоверном укорочении показателей T_1 и T_2 . Повышение МА демонстрировало усиление тром-

биновой активности крови, при статистически значимом снижении общей антитромбиновой активности крови. Коагуляционное звено по данным ТЭГ характеризовалось хронометрической и структурной гиперкоагуляцией, о чем свидетельствовало достоверное укорочение времени реакции (τ), времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (t) и повышение ИТП, по сравнению со значениями до пробы. При этом суммарная литическая активность достоверно снижалась, а уровень РКМФ в крови статистически значимо превышал значения до пробы (табл. 1–2). Сравнительная оценка частоты встречаемости типов реакций системы гемостаза в анализируемых группах показала отсутствие достоверных различий в их распределении до начала химиотерапии.

Частота распределения типов реакций системы гемостаза у больных I группы после каждого курса неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) представлена в табл. 3. Так, после 1-го курса химиотерапии компенсированный тип реакции выявлен у 33,3 % больных, субкомпенсированный – у 50 % и тромбоопасный – декомпенсированный тип реакции системы гемостаза установлен у 16,7 % женщин этой группы. После 2-го курса химиотерапии компенсированный тип реакции регистрировали в 20 %, субкомпенсированный тип – в 56,6 % и патологический – декомпенсированный тип реакции исследуемых систем выявлен в 23,4 % случаев. По окончании НАХТ, после 3-го курса компенсированный тип реагирования системы гемостаза определен у 6,7 % больных, субкомпенсированный тип – у 60 % и декомпенсированный тип реакции системы гемостаза регистрировали у 33,3 % пациенток (табл. 3).

Иное распределение гемостазиологических типов реакций после каждого из трех курсов неoadьювантной химиотерапии выявлено во II (основной) группе больных РМЖ. В частности, после 1-го курса, в условиях коррекции фраксипарином, компенсированный тип реакции регистрировали в 50 % случаев, субкомпенсированный – в 36,6 % и декомпенсированный тип реакции системы гемостаза выявлен в 13,4 % наблюдений. После 2-го курса неoadьювантной химиотерапии, на фоне введения антикоагулянта, компенсированный тип реак-

Таблица 3

Частота распределения типов реакции системы гемостаза больных раком молочной железы на этапах комбинированного лечения, абс.ч. (%)

I (контрольная) группа				II (основная) группа			
Этап лечения	Типы реакций			Этап лечения	Типы реакций		
	Компенсированный	Субкомпенсированный	Декомпенсированный		Компенсированный	Субкомпенсированный	Декомпенсированный
До НАХТ	17 (56,6)	10 (33,3)	3 (10,1)	До НАХТ	16 (53,3)	10 (33,3)	4 (13,4)
После 1-го курса НАХТ	10 (33,3)	15 (50)	5 (16,7)	После 1-го курса НАХТ	15 (50)*	11 (36,6)	4 (13,4)
После 2-го курса НАХТ	6 (20)	17 (56,6)	7 (23,4)	После 2-го курса НАХТ	13 (43,3)*	12 (40)*	5 (16,7)
После 3-го курса НАХТ	2 (6,7)	18 (60)	10 (33,3)	После 3-го курса НАХТ	12 (40)*	13 (43,3)*	5 (16,7)*

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с числом аналогичных типов реакций системы гемостаза у больных контрольной группы (p<0,05).

ции регистрировали у 43,3 % женщин, субкомпенсированный тип – у 40 % и патологический – декомпенсированный тип – у 16,7 % больных. После 3-го курса НАХТ, в условиях коррекции фраксипарином, компенсированный тип реагирования системы гемостаза определялся у 40 % больных, субкомпенсированный – у 43,3 % и декомпенсированный тип реакции – у 16,7 % пациенток (табл. 3).

По нашим данным, результаты однократно-го исследования проб венозной крови у больных раком молочной железы свидетельствуют об усилении прокоагулянтной активности крови и снижении ее общей антитромбиновой активности еще до начала 1-го комбинированного лечения РМЖ – цитостатической терапии, что согласуется с результатами большинства исследователей [1, 5, 6, 9, 13, 16]. Повышение гемостатического потенциала крови, выявленное нами у больных раком молочной железы, общепризнанно, связано с активацией процессов свертывания крови у онкологических больных по внешнему пути и обусловлено поступлением в системный кровоток высокоактивного тканевого фактора (TF) из опухолевых клеток, который образует комплекс с фактором VIIa. В свою очередь, комплекс «TF-фVIIa» акти-

вирует факторы IX и X и запускает процесс внутрисосудистого свертывания крови, который протекает бессимптомно как хроническое латентное диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) [3, 7, 13]. Кроме того, опухолевые клетки выделяют в кровь специфический раковый прокоагулянт, представляющий собой Ca-зависимую цистеиновую протеазу, которая непосредственно активизирует фактор X свертывания [6, 8, 12, 16]. Однако эти сведения не вскрывают механизмов нарушения в отдельных звеньях изучаемых систем крови и компенсаторных (резервных) возможностей ее антикоагулянтной и фибринолитической систем, а лишь интегрально отражают конечный результат многогранного воздействия самой опухоли молочной железы на организм женщины, в том числе и на систему гемостаза [1, 8, 9].

Оценка функционального состояния системы гемостаза с помощью тест-раздражителя (двукратной локальной гипоксии верхней конечности) позволяет выявить больных РМЖ с различными типами нарушений механизмов недостаточной активации противосвертывающей активности крови еще до начала комбинированного лечения. Результаты наших исследований показали существенное различие как в глубине

и направленности нарушений в системе гемостаза больных РМЖ, так и в механизмах их компенсации. В частности, у больных с компенсированным типом реагирования конечный результат взаимодействия всех звеньев системы РАСК в условиях функциональной пробы достигается выбросом в системный кровоток PgI_2 – мощного вазодилататора из эндотелия и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а интенсивное поступление в кровоток высоко- и низкомолекулярных активаторов плазминогена, синтезируемых сосудистым эндотелием в ответ на пробу, обеспечивает активацию внешнего механизма фибринолиза и отражает достаточные резервные возможности исследуемых систем [1, 3, 4, 7].

У женщин с субкомпенсированным типом реакции системы гемостаза активация внешнего механизма фибринолиза, направленная на ограничение нарастающей активности плазменных факторов коагуляции в условиях функциональной пробы, не обеспечивает гипокоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала крови и свидетельствует о том, что компенсаторные возможности противосвертывающих механизмов у этих больных находятся на пределе своих возможностей [1, 3, 4, 7]. Рассогласование взаимодействия составляющих звеньев системы гемостаза у женщин с декомпенсированным типом реакции, выявленное с помощью пробы, в определенной степени демонстрирует «истощение» резервных возможностей суммарной литической и антитромбиновой активности крови, которое обусловлено длительным «напряжением» функциональной активности противосвертывающих механизмов в условиях раковой прогрессии [1, 8, 9, 13]. Характер нарушений в системе гемостаза и адекватной реакции суммарной литической активности крови в условиях тест-раздражителя у больных с декомпенсированным типом реакции демонстрирует недостаточность противосвертывающих механизмов крови и является лабораторным свидетельством состояния тромбоопасности (тромбофилии) у этих пациенток. Не исключено, что повышение уровня растворимых комплексов мономер-фибрин, обладающих антикоагулянтной активностью, регистрируемое у тромбоопасных больных,

отражает компенсаторную реакцию исследуемых систем в условиях недостаточности общей антитромбиновой и суммарной литической активности крови [1, 3, 4]. Нарушения в системе гемостаза и суммарной литической активности крови больных РМЖ, выявленные до начала неоадьювантной химиотерапии, прогредиентно нарастают в условиях выполнения каждого последующего курса НАХТ. По нашим данным, состояние тромбофилии после проведения 3 курсов химиотерапии по схеме САФ, без специфической коррекции антикоагулянтами, возникает у каждой третьей женщины.

Одним из возможных механизмов повышения гемостатического потенциала крови больных РМЖ при проведении химиотерапии может быть повреждение сосудистых эндотелиальных клеток химиопрепаратом, с последующей активацией агрегационной функции тромбоцитов, снижением фибринолитической и антикоагулянтной активности крови и освобождением прокоагулянтов из разрушенных опухолевых клеток [5, 9–11, 13]. Исходная недостаточность механизмов активации противосвертывающей активности крови больных РМЖ, усиливающаяся при проведении неоадьювантной химиотерапии, настоятельно диктуют необходимость специфической коррекции состояния тромбофилии с целью профилактики тромботических и геморрагических осложнений на дальнейших этапах (хирургическом, лучевом) комбинированного лечения рака молочной железы.

Как показали результаты наших исследований, проведение неоадьювантной химиотерапии в условиях применения фраксипарина позволяет в 2 раза снизить частоту возникновения негативных гемостазиологических последствий лечения цитостатиками, проявляющихся декомпенсированным типом реакции системы гемостаза, и уменьшить риск возможной клинической реализации тромботических осложнений на хирургическом этапе лечения этой патологии.

Выводы

1. Оценка функционального состояния системы гемостаза с помощью тест-раздражителя – двукратной локальной гипоксии верхней конечности – позволяет выявить различные

типы нарушений механизмов недостаточной активации противосвертывающей активности крови у больных раком молочной железы.

2. Лабораторным свидетельством состояния тромбоопасности (тромбофилии) рака молочной железы (до клинической реализации тромботических осложнений) является декомпенсированный тип реакции системы гемостаза, определяемый с помощью тест-раздражителя у каждой третьей больной.

3. Неоадьювантная химиотерапия по схеме CAF увеличивает число больных с декомпенсированным типом реакции системы гемостаза в 3,3 раза и диктует необходимость специфической коррекции состояния тромбофилии антикоагулянтами.

4. Выполнение неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы по схеме CAF в условиях специфической коррекции фраксипарином снижает число тромбоопасных больных в 2 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.С. 1110444 СССР. Способ оценки тромбоопасности / И.И. Тютрин, В.В. Удут, М.Н. Шписман // Бюллетень изобретений. 1984. № 32. С. 34–38.
2. Авдеева Н.А., Калинин Н.Л. Контроль антикоагулянтной терапии // Лаборатория. 1998. № 9. С. 10–11.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 1999. 224 с.
4. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1980. – 309 с.

5. Гарин А.М. Адьювантная и неоадьювантная химиотерапии. М., 1996. С. 176–177.

6. Кириенко И., Матюшенко А.А. Андрияшкин В.В., Чуриков Д.А. Тромбоз эмболия легочных артерий: диагностика, лечение и профилактика // Consilium medicum. 2001. Т.3, № 6. С.224–228.

7. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.: Медицина, 1993. 163 с.

8. Малков О.А., Догих В.Т., Лукач В.Н. Комплексная профилактика тромботических осложнений у больных колоректальным раком на этапах хирургического лечения // Анестезиология и реаниматология. 2001. № 5. С.47–54.

9. Мухин Н.Р., Семенкова Е.Н. Паранеопластический тромбоз вен портальной системы // Врач. 2003. № 10. С. 16–22.

10. Поддубная И.В., Подрегульский К.Э. Возможности применения клексана в онкологии // Современная онкология. 2001. Т. 3, № 4. С. 56–67.

11. Птушкин В.В. Фрагмин в онкологии // Современная онкология. 2004. Т. 6, №4. С. 12–24.

12. Bergqvist D., Comerota A., Nicol aides A., Scurr J. Prevention of venous thromboembolism. London:Med-Orion, 1994. 462 p.

13. Bergqvist D. Венозная тромбоз эмболии и рак: профилактика венозной тромбоз эмболии // Современная онкология. 2002. Т.4, № 3. С. 155–158.

14. Borsig L., Wong R., Feramisco J. et al. Heparin and cancer revisited: Mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 3352–3357.

15. Hettiarachchi R., Smorenburg S., Ginsberg J. et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread // Thromb. Haemost. 1999. Vol. 82. P. 947–952.

16. Kakkar A.K., de Lorenzo F., Pineo G.F. et al. Venous thromboembolism and cancer // Baillieres. Clin. Haematol. 1998. N 11. P. 675–687.

17. Ornstein D.L., Zacharski L.R. Activity of heparins in experimental models of malignancy: Possible explanations for anticancer effects in humans // Clin. Hemorheol. Microcirc 2002. Vol.26. P. 33–40.

Поступила 10.01.07