

*А. П. Трашков, А. Г. Васильев, Н. В. Хайцев, М. А. Реутин*

## **РАЗВИТИЕ ЛИМФОСАРКОМЫ (ЛИМФОМЫ) ПЛИССА ПРИ КОРРЕКЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ**

ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педагогическая медицинская академия

Несмотря на определённую автономность, злокачественные клетки находятся в тесном взаимодействии с защитными системами организма и испытывают их постоянное воздействие [1–3]. Одной из таких систем является система гемостаза. Имеющиеся сообщения, в основном, указывают на то, что различные неопластические процессы по мере своего развития могут приводить к серьёзным изменениям функционирования системы гемостаза организма в сторону гиперактивации, клинические проявления которых (тромбозы и эмболии) являются второй по частоте причиной смерти и инвалидизации больных в экономически развитых странах и существенно увеличивают стоимость проводимого лечения [4–7].

Основоположителем научного подхода к изучению данного вопроса является французский исследователь Armand Trousseau, в 1865 г. опубликовавший результаты своих работ, указывающие на связь спонтанно возникающих венозных тромбозов со скрыто протекающими и вскоре диагностируемыми онкологическими заболеваниями [8]. Зачастую тромбоземболические осложнения (ТЭО) являются первым клиническим симптомом опухолевого роста, проявляющимся задолго до диагностирования болезни [9–10]. В настоящее время большинство исследователей полагает, что ТЭО при злокачественных заболеваниях возникают в 10–20% случаев [4, 11].

Установленная значительная роль активации системы гемостаза в развитии и метастазировании злокачественных опухолей ставит вопрос о методах ее коррекции с целью воздействия на опухолевый рост и его осложнения. На современном этапе применение медикаментозной антитромботической профилактики и терапии, воздействующей на все компоненты системы гемостаза, признается необходимым компонентом ведения онкологических пациентов [12–15].

В ходе экспериментальных и клинических исследований показано, что большой эффективностью в лечении ТЭО онкозаболеваний обладают антикоагулянты прямого действия [10, 14] и, в частности, низкомолекулярные гепарины (НМГ), практически полностью заменившие в современных схемах терапии своих среднемолекулярных предшественников (СМГ) и непрямые антикоагулянты [4, 14, 16, 17].

Однако несмотря на значительный объем проведенных исследований, в настоящее время не существует окончательного представления о причинах и механизмах нарушения функционирования системы гемостаза при неопластических процессах. Недостаточно изучен и вопрос обратного влияния гемостатических и антигемостатических процессов на злокачественные новообразования. Принципы антитромботической профилактики и терапии у онкологических пациентов ещё до конца не разработаны. Исследования в области коррекции опухолевого роста и развития, посредством изменения параметров системы гемостаза, находятся на стадии построения гипотез. Это делает представленную тему исследований чрезвычайно актуальной.

**Методы.** В настоящее исследование включено 160 самцов альбиносов серых крыс (*Rattus norvegicus* (Berkenhout, 1769) с массой тела 185–200 гр.), разведения ГП «Рапполово» (Ленинградская область).

Для моделирования неопластического процесса использовался клон лимфосаркомы (лимфомы) Плисса (ЛФС), полученный в НИИ Онкологии им. проф. Н. Н. Петрова (г. Санкт-Петербург). Питание и содержание крыс осуществлялось в соответствии с нормами биоэтики [18–19].

Для коррекции системы гемостаза вводили подкожно СМГ гепарин-натрий (B|BRAUN Melsungen AG, Germany) в терапевтической дозе 500 МЕ/кг и в дозах 450 и 550 МЕ/кг и НМГ энкоксипарин натрий (Клексан) (Aventis/Rhone-Poulenc Rorer, Germany) в терапевтической дозе 100 МЕ/кг и в дозах 150 МЕ/кг и 200 МЕ/кг ежедневно в течение 7 суток с момента трансплантации ЛФС.

Опытным путем нами установлено, что трансплантация 550 клеток на животное ЛФС позволяет вызвать заболевание у 84% (ДИ 95% = 71–92) крыс-самцов. Данная доза принята в качестве стандартной. Ткань опухоли смешивали с физиологическим раствором, осторожно гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе и в камере Горяева производили подсчет опухолевых клеток в единице объема. Полученная взвесь, содержащая 5500 клеток в мл, вводилась по 0,1 мл крысам-самцам, разделённым на семь групп по 20 животных в каждой: 1 группа — животные без признаков соматической и инфекционной патологии (контроль); 2 группа — животные, получившие стандартную дозу опухолевого материала (ЛФС); 3 группа — животные, получившие стандартную дозу опухолевого материала и НМГ в дозе 100 МЕ/кг; 4 группа — животные, получившие стандартную дозу опухолевого материала и НМГ в дозе 150 МЕ/кг; 5 группа — животные, получившие стандартную дозу опухолевого материала и НМГ в дозе 200 МЕ/кг; 6 группа — животные, получившие стандартную дозу опухолевого материала и СМГ в дозе 450 МЕ/кг; 7 группа — животные, получившие стандартную дозу опухолевого материала и СМГ в дозе 500 МЕ/кг; 8 группа — животные, получившие стандартную дозу опухолевого материала и СМГ в дозе 550 МЕ/кг.

Наблюдение за развитием лимфосаркомы велось по следующим критериям:

1) процент животных в группе, у которых сформировался опухолевый узел (срок наблюдения — 45 дней после перевивки) — «прививаемость»;

2) срок появления пальпируемого опухолевого узла;

3) динамика роста узла;

4) сроки гибели подопытных животных.

Взятие крови осуществляли в вакуумные системы BD VACUTAINER (Becton Dickinson, USA) с цитратным антикоагулянтом путем пункции сердца крысы под эфирным наркозом. Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы производили центрифугирование крови с ускорением 240 g в течение 7 минут и последующим перенесением плазмы в другую пробирку. Обогащенную тромбоцитами плазму получали из обогащенной путем центрифугирования с ускорением 1200 g в течение 15 минут. Оценка параметров системы гемостаза проводилась по 8 параметрам, дающим полное представление о ее состоянии, на 3 и 15 сутки после перевивки опухоли.

Подсчет количества тромбоцитов проводился общепринятым методом в камере Горяева с применением фазово-контрастного устройства. Адгезивную активность тромбоцитов определяли по отношению к стеклу. Для этого производили подсчет тромбоцитов в обогащенной ими плазме, переносили 0,5 мл этой плазмы в бюкс с якорьком и перемешивали при помощи магнитной мешалки в течение 5 минут при температуре 37°C. Затем вновь подсчитывали количество тромбоцитов. Адгезивная активность тромбо-

цитов (ААТ) определялась по формуле:

$$ААТ = \frac{(B - A \times 100\%)}{A},$$

где  $B$  — количество тромбоцитов в исходной плазме,  $A$  — количество тромбоцитов в плазме после перемешивания в бюксе.

Анализ состояния плазменного компонента гемостаза осуществляли на оптико-механическом коагулометре «Минилаб 701» производства А/О «Юнимед», Россия, при помощи реагентов НПО «Ренам», Россия. Определялись активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), концентрация фибриногена. Для выявления растворимых комплексов мономерного фибрина (РКМФ) использовался качественный этаноловый тест. Время рекальцификации плазмы определяли путем добавления к 0,1 мл обедненной тромбоцитами плазме 0,1 мл 0,9% физиологического раствора с последующим прогреванием в водяной бане при 37°С в течение 1 минуты. После этого добавляли 0,2 мл 0,277% раствора CaCl<sub>2</sub> и включали секундомер. За результат принимали среднее значение из двух измерений.

Определение циркулирующих эндотелиоцитов проводили по методике Н. Sinzinger [20] в модификации Т. Д. Власова [21].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ статистической обработки данных «SPSS for Windows 13.0». Данные представлены в виде  $M \pm SD$  (средняя арифметическая  $\pm$  среднее квадратическое отклонение). В качестве критического был выбран уровень значимости  $\alpha = 0,05$ . Точные доверительные интервалы (ДИ) для долей вычисляли по методу Клоппера-Пирсона с помощью свободно доступной программы CONFINT [22].

**Результаты исследования и обсуждение.** Применение антикоагулянтов выявило тенденцию к увеличению количества животных, у которых сформировался первичный узел ЛФС: в группе № 2 — 80%, № 3 — 90%, в группах № 4–8 — 100% (табл. 1). По мере роста дозы антикоагулянтов закономерно укорачивалось время, предшествующее появлению первичного опухолевого узла. Показано, что СМГ вызывают более ускоренное развитие лимфосаркомы в организме животного, чем НМГ (табл. 2). Аналогичная картина наблюдалась и при анализе данных динамики роста опухоли и длительности жизни после трансплантации ЛФС. Коррекция системы гемостаза гепаринами приводит к более быстрому росту новообразования (табл. 3), сопровождающемуся снижением сроков жизни зараженных животных (табл. 4). При этом более значимые отличия отмечены для СМГ.

Анализ динамики изменений показателей системы гемостаза выявил характерные для развития неопластического процесса черты гиперактивации всех компонентов (табл. 5).

Рост ЛФС приводил к выраженному увеличению концентрации циркулирующих эндотелиоцитов в крови, что является высокоспецифичным маркером эндотелиальной дисфункции. Применение гепаринов привело к некоторой коррекции нарушений сосудистого компонента гемостаза, проявляющейся в снижении концентрации циркулирующих эндотелиоцитов, статистически не отличающейся от контроля. Только введение высоких доз СМГ не снизило рассмотренный показатель до нормальных значений.

Состояние тромбоцитарного звена гемостаза также подвергается изменению в процессе опухолевого роста. Отмечена тенденция к снижению концентрации тромбоцитов в подопытных группах по сравнению с контролем, хотя статистически значимых отличий выявить не удалось. Можно предположить вовлечение тромбоцитов в формирующий-

Таблица 1. Доля животных, у которых сформировался первичный узел ЛФС

Группа животных (n)	Развитие ЛФС	Нет развития ЛФС	Прививаемость (ДИ (95%))
ЛФС (20)	16	4	0,8 (0,56–0,94)
Введение клексана в дозе 100 МЕ/кг (20)	18	2	0,9 (0,68–0,98)
Введение клексана в дозе 150 МЕ/кг (20)	19	1	→1,0
Введение клексана в дозе 200 МЕ/кг (20)	20	0	1,0
Введение стандартного гепарина в дозе 450 МЕ/кг (20)	20	0	1,0
Введение стандартного гепарина в дозе 500 МЕ/кг (20)	19	1	→1,0
Введение стандартного гепарина в дозе 550 МЕ/кг (20)	20	0	1,0

Таблица 2. Время появления пальпируемого первичного опухолевого узла (M±SD)

Группа животных (n)	Время появления опухолевого узла (сутки)
ЛФС (20)	16,9±1,4
Введение клексана в дозе 100 МЕ/кг (20)	15,1±0,9
Введение клексана в дозе 150 МЕ/кг (20)	15,1±2,0
Введение клексана в дозе 200 МЕ/кг (20)	14,0±0,8*
Введение стандартного гепарина в дозе 450 МЕ/кг (20)	14,3±0,8*
Введение стандартного гепарина в дозе 500 МЕ/кг (20)	14,4±0,9*
Введение стандартного гепарина в дозе 550 МЕ/кг (20)	14,0±1,0*

\* отличия с ЛФС достоверны на принятом уровне значимости.

Таблица 3. Динамика роста ЛФС

Сут-ки	Объем ЛФС (см <sup>3</sup> ) – M ± SD						
	Группы						
	ЛФС	ЛФС + клексан			ЛФС + стандартный гепарин		
	100 МЕ/кг	150 МЕ/кг	200 МЕ/кг	450 МЕ/кг	500 МЕ/кг	550 МЕ/кг	
1	0,5 ± 0,30	0,5 ± 0,40	0,7 ± 0,30	0,6 ± 0,44	0,5 ± 0,22	0,7 ± 0,43	1,1 ± 0,50
5	31,0 ± 8,08	35,5 ± 6,14	35,0 ± 12,08	34,7 ± 6,14	31,5 ± 10,46	40,2 ± 5,11	39,2 ± 18,66
9	74,2 ± 8,19	77,2 ± 9,56	73,1 ± 12,55	65,4 ± 11,26	80,4 ± 9,62	83,2 ± 6,76	90,0 ± 9,28
13	109,0 ± 8,10	137,5 ± 9,52*	149,1 ± 11,5*	153,7 ± 9,09*	166,3 ± 8,21*	152,1 ± 10,22*	173,9 ± 9,09*
15	133,5 ± 7,87	140,6 ± 8,53	151,1 ± 7,00*	154,5 ± 8,52*	171,8 ± 3,67*	173,8 ± 8,50*	185,1 ± 6,51*

\* отличия с ЛФС достоверны на принятом уровне значимости.

Таблица 4. Длительность жизни животных — опухоленосителей после трансплантации ЛФС (M±SD)

Группа животных (n)	Длительность жизни (сутки)
ЛФС (20)	32,1±4,5
Введение клексана в дозе 100 МЕ/кг (20)	30,0±4,1
Введение клексана в дозе 150 МЕ/кг (20)	31,1±5,0
Введение клексана в дозе 200 МЕ/кг (20)	29,2±5,2
Введение стандартного гепарина в дозе 450 МЕ/кг (20)	28,7±5,2
Введение стандартного гепарина в дозе 500 МЕ/кг (20)	28,3±3,2
Введение стандартного гепарина в дозе 550 МЕ/кг (20)	28,2±5,4

Таблица 5. Показатели системы гемостаза при развитии ЛФС и коррекции клексаном и стандартным гепарином (M±SD)

Тест	Сутки	Контроль	ЛФС	ЛФС + клексан				ЛФС + стандартный гепарин			
				100 МЕ/кг	150 МЕ/кг	200 МЕ/кг	450 МЕ/кг	500 МЕ/кг	550 МЕ/кг		
Цркулирующие эндотелиоциты (п/мл)	3	47,0±7,4	62,9±12,2	66,0±10,3*	59,9±10,0	68,0±10,0*	65,3±14,3	71,7±9,0*	70,4±20,0		
	15	46,1±11,3**	109,3±12,0*	54,0±15,1**	52,5±16,7**	53,8±10,2**	60,9±20,0**	65,0±14,1**	87,5±8,2* **		
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	3	675±70,1	621±52,2	644±85,0	579±64,0	610±80,5	618±86,2	603±91,1	688±90,5		
	15	710±97,9	629±81,0	670±72,1	728±65,3	702±84,0	755±91,6	688±106,5	609±76,1		
Адгезивная активность тромбоцитов, %	3	33±5,0**	55±6,3*	50±4,3*	49±4,6*	40±6,6**	45±6,0*	52±4,1*	46±4,8*		
	15	31±4,7**	56±5,1*	41±2,2, **	46±4,0* **	42±1,9* **	48±3,7*	48±4,0*	56±3,2*		
АЧТВ, сек	3	70±15	50±10	55±13	51±15	52±9	69±23	78±10**	89±8**		
	15	66±13	55±16	58±17	59±18	64±19	68±21	83±14	91±12**		
Протромбиновое время, сек	3	26,0±3,6**	17,4±3,9*	18,8±3,5	20,0±2,4	20,2±3,3	24,1±1,7**	28,6±4,6**	40,5±4,5* **		
	15	27,5±3,0**	18,8±4,1*	20,2±2,5*	22,6±2,6*	22,5±4,9	25,0±3,3	30,1±2,5**	42,0±5,8* **		
Фибриноген, г/л	3	3,8±0,8**	6,6±1,4*	6,0±0,8*	5,2±1,7	5,1±1,1	6,7±0,9*	5,1±0,9	5,2±1,5		
	15	4,0±0,9**	7,8±1,1*	7,8±0,8*	6,5±1,3*	6,3±0,2* **	8,2±0,5*	6,2±0,7*	6,6±0,7*		
РКМФ, %	3	0**	40±9*	35±10*	33±12*	17±7*, **	39±9*	40±9*	31±6*		
	15	0**	85±10*	60±14* **	40±19* **	31±15* **	81±7*	75±10*	63±8* **		
Время рекальцификации плазмы, сек	3	98±15	72±19	100±12	93±15	90±14	84±6	111±20	116±22		
	15	103±17**	70±15*	91±10	99±13	95±9	81±10	105±32	127±14		

\* — отличия с контролем достоверны на принятом уровне значимости, \*\* — отличия с ЛФС достоверны на принятом уровне значимости

ся вокруг опухоли «экран». Об этом же говорит и нарастание показателя адгезивной способности тромбоцитов. Показано, что НМГ в большей степени нивелируют эффект активации тромбоцитов злокачественной опухолью по сравнению со СМГ.

Анализ изменений плазменного компонента гемостаза выявил способность ЛФС усиливать коагуляционный потенциал системы свертывания. Это проявлялось в укорочении АЧТВ, ПВ, времени рекальцификации плазмы, нарастании концентрации фибриногена и при определении в плазме крови РКМФ. Применение гепаринов приводило к коррекции нарушений системы гемостаза, но не в одинаковой степени. Показано, что НМГ практически не оказывают влияние на АЧТВ, ПВ, время рекальцификации плазмы. В то же время они значительно снижали концентрацию фибриногена и РКМФ в плазме. Механизм действия СМГ, напротив, позволил увеличить АЧТВ, ПВ и время рекальцификации плазмы. Они в меньшей степени уменьшают содержание фибриногена и РКМФ в плазме крыс.

Коррекция системы гемостаза крыс на фоне роста опухоли с помощью СМГ и НМГ выявила различия в контрольной и подопытной группах по показателям развития перевиваемой ЛФС.

Рассмотренная нами динамика развития новообразования при применении антикоагулянтов отмечена впервые. Большинство исследователей отмечают не только эффективность гепаринов в профилактике и терапии ТЭО злокачественных опухолей [10, 22–24], но и указывают на возможность активации ими противоопухолевого иммунитета, улучшение показателей выживаемости пациентов онкологического профиля и даже прямого ингибирующего действия на гематогенное метастазирование и неопластический рост [25–31].

Однако в процессе нашего исследования установлено, что и НМГ, и СМГ способствуют лучшей прививаемости лимфосаркомы Плисса, которую следует рассматривать как модель метастазов лимфом. Показано, что НМГ в большей степени оказывают влияние на конечные стадии процесса свертывания (более значимое снижение концентрации фибриногена и РКМФ) в отличие от СМГ, в основном, ингибирующих начальные стадии внешнего и внутреннего каскадов системы свертывания (выраженное удлинение АЧТВ, ПВ, времени рекальцификации плазмы).

Вместе с тем, на наш взгляд, полученные результаты не вступают в прямое противоречие с зафиксированными в ходе клинических испытаний эффектами гепаринов. Трансплантация ЛФС может служить моделью конечного этапа метастатического процесса, при которой злокачественные клетки не проходят стадию гематогенного распространения и прохождения эндотелиального барьера. Вероятно, гепарины могут оказывать антиметастатическое действие именно на этих этапах и вряд ли способны повлиять на перевиваемую опухоль.

Более того, если допустить, что формирующийся вследствие гиперактивации системы гемостаза вокруг развивающегося новообразования «экран» ограничивает развитие заболевания путём снижения притока кислорода и питательных соединений, то антикоагулянты, «размывая экран» способны потенцировать опухолевый рост, в том числе и уже «прижившихся», но ещё не развивающихся метастазов. Выявленная высокая частота успешности трансплантации ЛФС при применении антикоагулянтов прямого действия является первичным обоснованием для проведения комплексного клинического и экспериментального исследования целесообразности массового применения этих препаратов при злокачественных опухолях любых локализации и гистологического типа.

## Литература

1. Барышников А. Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма // Практическая онкология. 2003. Т. 4. № 3. С. 127–130.
2. Васильев А. Г. Регуляторные эффекты тканеспецифических антиядерных антител в норме и патологии: Автореф. дис. . . . д-ра мед. наук. СПб., 2000.
3. Копнин Б. П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их возникновения // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 4. С. 229–235.
4. Пашанов Е. Д. На чем основаны актуальные принципы профилактики тромбозов и тромбоземболий в онкологической хирургии? // Трудный пациент. 2006. № 11. С. 37–42.
5. Сомонова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л. и др. Профилактика нарушений гемостаза низкомолекулярными гепаринами у онкогинекологических больных // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17. № 3. С. 39–42.
6. Levine M., Rickles A., Kakkar A. Thrombosis in cancer patients // Thrombosis and Haemostasis. 1997. Vol. 78. P. 607–611.
7. Prandoni P., Falanga A., Piccoli A. Cancer and venous thromboembolism // Lancet Oncology. 2005. Vol. 6. P. 401–410.
8. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens / Ed. by J. B. Balliere // Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris, 2<sup>nd</sup> ed. Paris, Balliere. 1865. 3. P. 654–712.
9. Сомонова О. В. Нарушение системы гемостаза у онкологических больных: Современное состояние проблемы (обзор литературы) // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17. № 1. С. 38–42.
10. Тер-Ованесов М. Д., Маджуга А. В. Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике // Практическая онкология. 2001. Т. 5. № 1. С. 25–32.
11. Green K. B., Silverstein R. L. Hypercoagulability in cancer // Hematology Oncology Clinics of North America. 1996. Vol. 10. P. 499–530.
12. Напалков Н. П., Бахман Я. В. Прогрессия и метастазирование опухоли // Общая онкология: Руководство для врачей / Под ред. Н. П. Напалкова. Л.: Медицина, 1989. С. 156–167.
13. Птушкин В. В. Влияние низкомолекулярных гепаринов на выживаемость онкологических больных // Онкогематология. 2007. № 1. С. 57–60.
14. Сомонова О. В. Диагностика нарушений гемостаза и принципы их коррекции при тромботических осложнениях в онкологии: Автореф. дис. . . . д-ра мед. наук. М., 2008.
15. Ходоренко С. А., Шилова А. Н., Баркаган З. С. и др. Венозные тромбоземболии у онкологических больных в послеоперационном периоде // Сибирский онкологический журнал. 2008. Т. 28. № 4. С. 59–61.
16. Bergqvist D., Burmark U. S., Frisell J. et al. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1990. Vol. 16. P. 19–24.
17. Lebeau B. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer // Cancer. 1994. Vol. 74. P. 38–45.
18. Матюшин А. И., Осняч В. С., Павлова Т. Н. Деонтология медико-биологического эксперимента. М., 1987.
19. Report of the AVMA Panel on Euthanasia // JAVMA. 2001. Vol. 218. № 5. March 1.
20. Sinzinger H., Virgolini I., Fitscha P. et al. Stabilization of endothelial lining and decrease in circulating endothelial cells — one mechanism underlying the clinical action of PGEI // Br. J. Pharm. 1988. Vol. 25. P. 775–776.
21. Власов Т. Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной пост-ишемической реперфузии // Патология микроциркуляции и системы гемостаза / Под ред. Н. Н. Петрищева. СПб., 1998. С. 90–106.
22. Pezzullo J. C. Exact Binomial and Poisson Confidence Intervals: <http://statpages.org/confint.html>

23. Бернякович А. И. Изменения в системе гемостаза у больных при операциях эндопротезирования тазобедренного сустава и оптимизация методов профилактики тромбоэмболических осложнений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.

24. Симаненков В. И., Порошина Е. Г., Немировский В. С. Клинико-фармакологические свойства ангиопротекторов, низкомолекулярных гепаринов и гепариноидов // Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / Под ред. Н. Н. Петрищева. СПб., 2007. С. 49–100.

25. Baglin T. P. Heparin induced thrombocytopenia thrombosis (HIT/T) syndrome: diagnosis and treatment // J. Clin. Path. 2001. № 54. P. 272–274.

26. Баркаган З. С., Шилова А. Н., Ходоренко С. А. Антитромботическая профилактика и терапия в онкологии // Бюллетень сибирской медицины. 2003. № 3. С. 9–18.

27. Волкова В. А. Профилактика тромбоэмболизма у онкологических больных // АГ-инфо. 2007. № 2. С. 8–11.

28. Amirhosravi A., Mousa S. A., Amaya M., Francis J. L. Antimetastatic effect of tinzaparin, a low molecular weight heparin // J. Thromb. Haem. 2003. № 1. P. 1972–1976.

29. Buick R. L., Rice J. Long-term outpatient dalteparin (Fragmin) therapy for arterial and venous thrombosis: efficacy and safety – a preliminary report // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 1999. № 5. P. 67–71.

30. Green D., Hull R. D., Brant R. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular weight vs standard heparin // Lancet. 1992. № 339. P. 1476.

31. Prandoni P., Lensing A. W. A., Prins M. H. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // Ann. Inter. Med. 1996. № 125. P. 1–7.

Статья поступила в редакцию 21 декабря 2009 г.