

## ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ЧАСТОТА, ПРИЧИНЫ И ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ В ОНКОЛОГИИ

Ш.Х. Ганцев, А.И. Каримов, И.И. Огий, Ш.М. Хуснутдинов,  
Р.Ш. Ишмуратова, Г.У. Маматова, Е.А. Самышина, Ш.Р. Кзыргалин

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет  
ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г.Уфа

Ганцев Шамиль Ханафиевич,  
зав.кафедрой хирургии и онкологии с курсами онкологии  
и патологической анатомии ИПО БГМУ, д-р мед.наук, профессор,  
450054, Россия, Республика Башкортостан,  
г.Уфа, пр.Октября, д.73/1,  
тел. 8 (347) 237-43-58,  
e-mail: prfg@mail.ru

Установлено, что для больных со злокачественными новообразованиями характерна повышенная склонность к тромбообразованию и повышенный риск тромбоэмболических осложнений. По результатам исследования, тромбоэмболия легочной артерии стала причиной смерти 12,9% больных и занимает в целом 2 место среди основных причин смерти онкологических больных. Тромбы чаще локализовались в долевыми и сегментарных ветвях легочной артерии. Установлено, что при раке желудка и толстой кишки наблюдаются значительные нарушения гемореологии, которые формируют повышенный риск послеоперационных тромбоэмболических заболеваний. В настоящее время эноксапарин (Клексан) является самым изученным и наиболее часто применяемым низкомолекулярным гепарином.

**Ключевые слова:** рак, тромбоэмболия, гемореология, профилактика тромбоэмболии, гепарин.

## THROMBEMBOLIA OF THE PULMONARY ARTERY IN THE CANCER DETECTION CLINIC

Sh.Kh. Gantsev, A.I. Karimov, I.I. Ogiy, Sh.M. Khusnutdinov,  
R.Sh. Ishmuratova, G.U. Mamatova, E.A. Samishina, Sh.R. Kzircalin

Bashkir State Medical University  
Clinical Oncology Dispensary, Ufa

The research made proves the addiction of cancer patients to hyperthrombogenicity and to increased risk of thrombembolia. 12,9% of patients have died from thrombembolia. Usually clots were located in the lobar and segmental branches of the pulmonary artery. Stomach cancer and colon cancer proved to be accompanied by significant hemorheology derangements which form the increased risk of postoperative thromboembolic event. Nowadays enoxaparin is the most studied and the most applied low molecular weight heparin.

**The key words:** cancer, thrombembolia, hemorheology, thrombembolia prevention, heparin.

### Введение

Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) в онкологии и хирургии не утратили своей актуальности и по сей день [1,3]. По данным ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова (г. Москва), 25% больных венозным тромбозом поступают в сосудистые отделения из различных стационаров (онкологических, травматологических, гинекологических и т.д.). В перспективе можно констатировать, что острота проблемы сохранится. Это связано с рядом объективных при-

чин. На долю пациентов с различными опухолями приходится около 20% всех больных [13,14,22]. Тромбозы глубоких вен при онкологической патологии встречаются у 66-67% пациентов, что в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии [4,15,18]. В популяционных исследованиях злокачественные опухоли повышали риск тромбоза в 4 раза, а химиотерапия увеличивала риск развития ТЭО в 6,5 раза [13,21]. Число больных III и IV стадий рака не снижается, растет количество пациентов с

гормонозависимыми опухолями, возрастает удельный вес больных пожилого возраста, расширяется диапазон хирургических операций с активным переходом к мультиорганным технологиям, вмешательствам на метастазах и путях метастазирования. Крупные когортные исследования показали, что главным фактором риска ТЭО у онкологических больных является стадия заболевания [9,19]. Немаловажным считается факт сопутствующих заболеваний и особенно в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой одну из ведущих причин смерти в европейских странах и США [3,4]. ТЭО ежегодно развиваются у 500 000 американцев, а от осложнений умирают, по меньшей мере, 100 000 из них [10]. Частота выявления новых случаев ТЭЛА во Франции превышает 100000/год; в Великобритании – 65000/год среди госпитализированных пациентов. ТЭЛА обнаруживается при аутопсии у 12–15% пациентов [6,17,20], при этом от 27 до 68% этих смертей потенциально предотвратимы. Многочисленные данные свидетельствуют, что у госпитализированных пациентов профилактика ТЭО используется недостаточно [5,7,8,11,12,16]. В настоящее время принято рассматривать ТЭЛА и тромбоз глубоких вен как проявления одного заболевания [2].

Данные международного регистра ENDORSE показали, что профилактика госпитальных ВТЭО в России проводится крайне недостаточно – из 52% хирургических пациентов, имевших риск венозных ТЭО (ВТЭО), только 25,9% получали рекомендуемую профилактику, тогда как в мире из 64,4% хирургических пациентов 58,5% ее получают. В 2009 году в России стартовал общенациональный проект Ассоциации флебологов России и Российского общества хирургов «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений», в который было вовлечено 60 ведущих многопрофильных стационаров из 42 городов России. Данный проект завершился в 2010 году. Риск развития ВТЭО был оценен у 53596 хирургических, в том числе и онкологических больных. По предварительным данным, в 31% случаев риск ВТЭО был оценен неверно, в 25% был недооценен, а в 6% - переоценен. Проект позволил улучшить уровень профилактики ВТЭО с 25,9 до 68,7%, что позволило уменьшить риск ТЭЛА до уровня 0,03%.

### Цель исследования

На основании ретроспективного анализа (за 16 лет) данных патологоанатомических исследований онкологических больных, умерших от ВТЭО, опре-

делить частоту, механизмы и предпосылки развития тромботических осложнений в онкологии. На основании полученных данных наметить пути их профилактики.

### Данные патологоанатомических исследований

С целью выявления особенностей и частоты тромботических осложнений у онкологических больных нами были проанализированы данные протоколов секционных исследований 915 больных, умерших в Башкирском республиканском клиническом онкологическом диспансере за последние годы.

Ретроспективный анализ показал, что частота ТЭЛА высока и составляет от 10,5% до 12,9%. При этом ТЭЛА прижизненно была распознана в 52,5% случаев.

Таблица 1

Частота ТЭЛА по возрастам

Возраст	1996-2000 гг.	2001-2005 гг.	2006-2010 гг.
40-49	2	2	4
50-59	9	9	5
60-69	28	16	12
70-79	11	8	3
Количество вскрытий	399	313	203
Среднее число вскрытий в год	80	62	40

Из таблицы 1 видно, что число умерших в клинике ежегодно уменьшается (подвергаются вскрытию 85-90%), а группа риска - это пациенты возрастной группы старше 60 лет.

Из данных таблицы 2 видно, что за последние годы число операций возросло на 24%, при этом количество умерших снизилось в 2,2 раза, а ТЭЛА - в 3,5 раза. Число умерших без аутопсии на протяжении этих лет не превышает 7-10 человек. Все умершие с подозрением на ТЭЛА подвергались вскрытию в обязательном порядке.

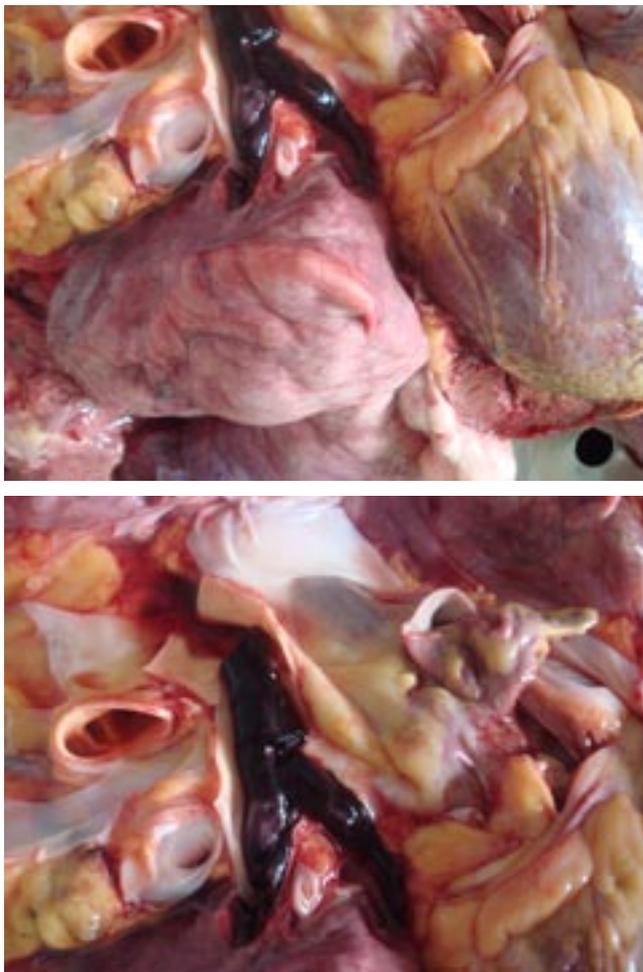
Выявление факторов риска позволяет прогнозировать возможность развития тромбоэмболических осложнений с учетом состояния больного и планируемого хирургического вмешательства. По данным наших наблюдений, на фоне исходной гиперкоагуляции у онкологических больных такие клинические факторы риска, как длительная иммобилизация, сопутствующие заболевания, длительная катетеризация центральных вен, инфекции способствуют снижению скорости кровотока,

Таблица 2

Частота ТЭЛА по годам

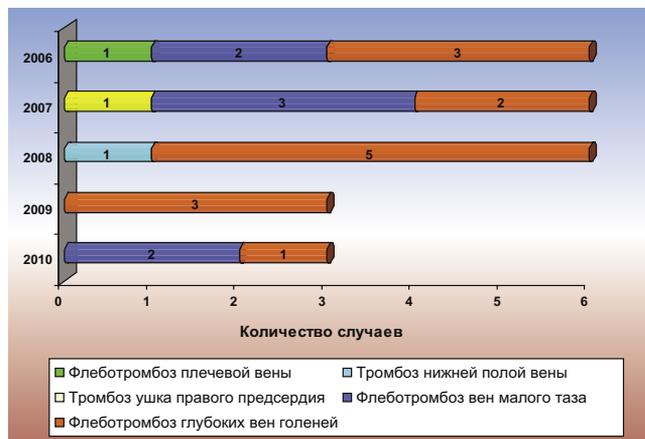
Показатели	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Всего
Оперировано	4290	4984	4198	4988	5564	5109	5342	5643	40 118
Вскрыто	76	54	55	52	34	40	43	34	388
Случаи ТЭЛА	11	5	8	6	6	6	3	3	48

особенно в сосудах нижних конечностей и являются предрасполагающими факторами к развитию тромбоэмболических осложнений у онкологических больных (рис. 1).



**Рис. 1. Тромбоэмболии легочной артерии (аутопсийный материал)**

Среди умерших сердечно-сосудистая патология была зарегистрирована в 32%, ожирение, сахарный диабет, венозная недостаточность нижних конечностей - в 12,0% случаев. Совокупность 3-х и более факторов риска ТЭО обнаружена у 58% больных.



**Рис. 2. Источники развития ТЭЛА**

В наблюдаемых нами случаях источниками эмболов явились вены нижних конечностей (2/3 больных) и таза, значительно реже - бассейн нижней полвой вены, клапаны правых отделов сердца (рис. 2).

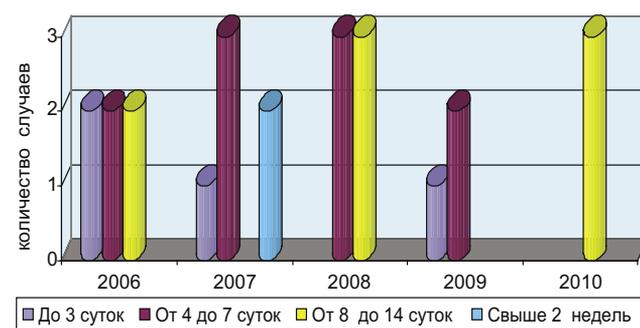
При анализе летальности за аналогичный период определяется высокий процент развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с распространенным онкологическим процессом, после повторных оперативных вмешательств, а также на фоне химиолучевого лечения и гормонотерапии.

**Таблица 3**  
**Частота ТЭЛА в зависимости от вида лечения (2006-2010 гг.)**

Период	Хирургическое лечение	Химиотерапия	Симптоматическое лечение
2006	6	0	0
2007	3	1	2
2008	4	0	2
2009	2	1	0
2010	3	0	0

Из факторов, оказывающих влияние на летальность по причине ТЭЛА, при анализе выделено несколько основных: возраст пациентов старше 40 лет, стадия и локализация опухоли, длительность и объем хирургического вмешательства (в том числе и повторные операции), применение химио- и гормонотерапии.

Анализ историй болезни показал, что чаще всего (более 50% всех ТЭЛА) тромбоэмболические осложнения у онкологических больных возникали в раннем послеоперационном периоде - на 2-12 сутки после операции.



**Рис. 3. Сроки развития ТЭЛА (сутки)**

В остальных случаях ТЭЛА наблюдалась в более отдаленные сроки, что было связано с возникновением гнойно-воспалительных осложнений или прогрессированием основного заболевания.

Наиболее тромбоэмболоопасными являются больные проктологического, торакального, онкогинекологического профилей. Наибольшее количество ТЭЛА и ее ветвей было обнаружено при опухолях легких (27,6%), раке кишечника (25,3%), раке эндометрия и яичников (24,5%).

### Предпосылки тромбоэмболических осложнений (ТЭО)

Одним из существенных факторов ТЭО являются гемореологические сдвиги. Эти сдвиги изучены нами у двух групп больных – раком желудка (РЖ) и толстой кишки (РТК).

В первую группу включены 227 пациентов с РЖ. Средний возраст пациентов составил  $58,2 \pm 0,6$  года. Среди больных мужчин было 155 (68,2%), женщин – 72 (31,8%).

У изученных пациентов были достоверно повышены кинематическая вязкость цельной крови и вязкость крови при малых скоростях сдвига. При увеличении скорости сдвига различия нивелировались. Отмечено существенное снижение деформируемости эритроцитов (по ИФ), что подтверждено возрастанием показателя их ригидности (на 16%). Увеличение диаметра циркулирующих агрегатов (в среднем на 85%) указывало на резкую активизацию процесса агрегатообразования. При снижении количества эритроцитов и гематокрита примерно на 10% опухолевый процесс вызывает существенные изменения в системе эритрона. Так, значительно уменьшается цветовой показатель и содержание гемоглобина (на 16%), увеличивается объем эритроцитов (на 25%), что при возрастании их ригидности указывает на уменьшение функциональных возможностей эритроцитов.

Изменения реологических свойств крови сочетались с диспротеинемией. Содержание общего белка было на удовлетворительном уровне за счет повышения грубодисперсных фракций, главным образом фибриногена. Увеличение глобулиновых фракций способствовало возрастанию сцепления между эритроцитами, образованию агрегатов, ускорению СОЭ и, следовательно, нарушению кровотока в мелких сосудах.

Заслуживает внимания состояние показателей системы гемостаза - фибринолиза. Наблюдается возрастание концентрации фибриногена в 1,5 раза, растворимых комплексов фибрин-мономера - в 2 раза. Снижение спонтанного фибринолиза и фибринолитической активности указывают на преобладание процессов свертывания, что не может не отразиться на капиллярном кровообращении. Отмеченные гематологические расстройства сопровождалось уменьшением ОЦК в пределах 1200-1300 мл как за счет глобулярного, так и за счет плазменного объема.

Как показывает корреляционный анализ, вязкость цельной крови зависит от величины гематокрита ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ), от размеров циркулирующих агрегатов ( $r=0,37$ ;  $p<0,05$ ). Нами выявлена прямая зависимость между количеством фибриногена и размерами агрегатов ( $r=0,536$ ;  $p<0,05$ ). Нами выделены две подгруппы: пациенты с I-III ст. и с IV ст. заболевания - 146 и 81 человек соответственно. Эти группы существенно не отличались по возрасту и сопутствующей патологии, а также по гистологическим формам новообразований.

Установлено, что у лиц с IV стадией РЖ, несмотря на достоверное снижение кинематической вязкости, значительно увеличена вязкость при низких

скоростях сдвига. Существенные изменения в сторону ухудшения претерпевали все гемореологические показатели.

Гематологические показатели, косвенно влияющие на реологию крови больных раком желудка со стадиями I-III и IV, также имели свои особенности. Нами отмечено, что IV стадия РЖ характеризуется снижением числа эритроцитов, более резкой диспротеинемией, возрастанием количества фибриногена.

Гемореологические расстройства зависят от изменений в свертывающей и фибринолитической системах. Нами выявлено значительное повышение концентрации фибриногена, растворимый комплекс фибрин-мономера (РКФМ), положительные паракоагуляционные тесты (фибриноген Б, этаноловые пробы), особенно у лиц с IV стадией РЖ. Это позволило предположить наличие у них хронического ДВС-синдрома. Повышение концентрации фибриногена приводило не только к повышению вязкости крови, но также к усилению агрегации эритроцитов ( $r=0,536$ ;  $p<0,05$ ). Отмеченные гемореологические нарушения были более всего выражены у больных III и IV стадиями РЖ.

Вторую группу составил 121 больной раком толстой кишки, средний возраст которых был  $56,7 \pm 1,7$  лет. Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: I ст. - 7 (5,78%); II ст. - 6 (4,96%); III ст. - 71 (58,68%); IV ст. - 37 (30,58%). Женщин было 63, мужчин - 58 человек. Число пациентов с сопутствующей патологией составило 77,7% (94 человека).

У больных колоректальным раком была существенно повышена вязкость крови как при малых, так и больших скоростях сдвига, значительно уменьшена деформируемость эритроцитов, что подтверждается показателем их ригидности. Был резко активизирован процесс агрегатообразования.

У этой группы больных отмечались значительные изменения системы эритрона. На фоне выраженного уменьшения числа эритроцитов и гематокрита снижалась концентрация гемоглобина, его среднее содержание в эритроцитах. Отмечалось существенное увеличение объема эритроцитов и СОЭ, которая указывает на усиление агрегатообразования.

Изменения эритрона у этих больных сочетались с диспротеинемией. Снижение концентрации общего белка, достоверное уменьшение количества альбумина на фоне относительного увеличения глобулинов, в частности фибриногена, приводит к снижению коллоидно-осмотического давления (КОД), возрастанию объема эритроцитов и нарушению текучести крови. Исследование гемостаза показало, что у этого контингента умеренно снижается спонтанный фибринолиз, время свертывания; это (наряду с показателями фибриногена и РКФМ) свидетельствует о состоянии относительно компенсированной гиперкоагуляции.

Нарушения реологии приводят к микроциркуляторным расстройствам, которые выражаются также и морфологическими изменениями в капиллярах.

У больных раком толстой кишки на фоне достоверного увеличения объема эритроцитов (на

27%) значительно уменьшается концентрация гемоглобина, снижается их деформируемость, повышается уровень агрегатообразования. Количественные и качественные сдвиги протеинограммы приводят к колебаниям осмотического давления и к волемическим изменениям. Увеличение концентрации фибриногена в сочетании с гипоальбуминемией способствовало гиперагрегации эритроцитов. Указанные нарушения приводят к функциональной их неполноценности, к снижению кислородной емкости крови и гипоксии органов и тканей. Состояние умеренной гиперкоагуляции, выявленное нами, способствует повышению вязкости крови, микротромбообразованию с последующей недостаточностью того или иного органа. Изучение микроциркуляторных расстройств у больных раком прямой кишки, раком восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишок не выявило существенных различий между этими группами.

#### **Клиническая системная профилактика на основе факторов прогноза**

В соответствии с положениями Российского Консенсуса по профилактике венозных тромбозных осложнений, все без исключения операции по поводу злокачественных новообразований относятся к ситуациям высокого риска и требуют в обязательном порядке применения комбинации механических и медикаментозных методов профилактики. Остаются актуальными методы ускорения венозного кровотока, такие, как пневматическая пневмокомпрессия, ранняя мобилизация, которые должны применяться у всех категорий больных.

Медикаментозные методы профилактики в ситуациях высокого риска, к которым относятся операции по поводу рака, предполагают применение гепаринов. Преимущество в данном случае отдается фиксированным дозам низкомолекулярных гепаринов, которых отличает от стандартного гепарина удобство применения, высокая эффективность, предсказуемый антикоагулянтный ответ, отсутствие необходимости в постоянном лабораторном контроле и коррекции доз.

Наш опыт применения клексана как профилактического и лечебного средства обобщает почти 2500 пациентов. Дозировка и кратность введения препарата определялась степенью риска развития ТЭО. Такой подход, воздействующий на различные механизмы и этапы тромбогенеза, позволил снизить количество ТЭО и улучшить результаты лечения.

Профилактическую роль в развитии ТЭО играет соблюдение следующих мероприятий в периоперационном периоде:

- 1) применение высоких технологий при проведении оперативных вмешательств у онкологических больных;
- 2) проведение адекватного анестезиологического пособия (наиболее приемлема комбинированная анестезия – эндотрахеальный ингаляционный наркоз в сочетании с продленной эпидуральной анестезией);

3) обеспечение адекватной сбалансированной периоперационной инфузионной и трансфузионной терапии;

4) профилактика и лечение дыхательной и циркуляторной недостаточности в послеоперационном периоде;

5) ранняя послеоперационная нутритивная поддержка;

6) ранняя активизация пациентов в послеоперационном периоде.

Необходимые требования к проведению профилактики тромботических осложнений у онкологических больных складываются из следующих факторов:

1) определение категории риска ТЭО;

2) до начала профилактики проведение лабораторного контроля протромбинового индекса (ПТИ), время свертывания крови (ВСК), активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), тромбоцитов, ОАК;

3) информирование пациента о возможных осложнениях гепаринопрофилактики;

4) соблюдение противопоказаний к назначению антикоагулянтов (тромбоцитопения ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ , риск развития кровотечения, аллергия в анамнезе);

5) первая инъекция клексана – за 10-12 часов до операции, при спинальной и эпидуральной анестезии – за 12 часов до операции;

6) в случаях высокого риска интраоперационного кровотечения и при экстренных операциях проведение профилактики не позже 12 часов после окончания операции;

7) продолжение профилактики в течение 10 дней (в случае необходимости пролонгировать введение препарата до полного восстановления адекватной активности).

Наш опыт применения антикоагулянтов ограничивается не только профилактикой тромботических осложнений, но и профилактикой гематогенного этапа реализации метастазов рака. Нами получены патенты на различные варианты профилактики метастазов злокачественных новообразований, такие как: «Способ профилактики метастазирования при операциях по поводу рака желудка», № 2271224, зарегистрирован 03.10.2006; «Способ профилактики метастазирования рака», № 2332206, зарегистрирован 27.08.2008; «Способ лекарственной терапии диссеминированных форм злокачественных новообразований», № 2340355, зарегистрирован 10.12.2008. В настоящее время опыт профилактики гематогенных метастазов при раке обобщается, и его результаты в последующем будут отражены в самостоятельной научной публикации.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о возможности контроля тромботических осложнений в онкологии и реального снижения летальности от ТЭЛА за счет специфических и неспецифических мер воздействия на пациента.

#### **Выводы**

1. Применение различных способов неспецифической и медикаментозной профилактики венозных

тромбозов позволило за последние 5 лет в 2 раза снизить частоту смертельных ТЭЛА.

2. Риск развития ТЭ осложнений возрастает при наличии у пациентов дополнительных факторов риска. Определяющими факторами являются: наличие опухолевого процесса в организме; возраст старше 40 лет; длительность хирургического вмешательства с последующей иммобилизацией; применение химио- и гормонотерапии.

3. Для больных со злокачественными новообразованиями характерна в целом повышенная склонность к тромбообразованию и повышенный риск возникновения тромбоэмболий. ТЭЛА была причиной смерти у 12,9% больных. По нашим данным, тромбы чаще локализовались в долевых и сегментарных ветвях. Источниками тромбоэмболии чаще всего были глубокие вены голени, правые отделы сердца.

4. При раке желудка и толстой кишки наблюдаются значительные нарушения гемореологии, которые формируют повышенный риск послеоперационных ТЭО.

5. Меры профилактики ТЭО должны быть начаты в предоперационном периоде, продолжаться во время и после операции. Проведение профилактики тромбоэмболических осложнений онкологическим пациентам, находящимся в процессе лечения, позволяет минимизировать количество фатальных ТЭЛА и должно стать стандартом клинической помощи.

#### Список литературы

1. Гагарина Н.В., Синицын В.Е., Веселова Т.Н., Терновой С.К. Современные методы диагностики тромбоэмболии легочной артерии // Кардиология. - 2003. - №5. - С. 77-81.

2. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений: Российский Консенсус. - М., 2000.

3. Савельев В.С. Роль хирурга в профилактике и лечении венозного тромбоза и легочной эмболии. 50 лекций по хирургии. - М.: Медиа Медика, 2003. - С. 92-99.

4. Савельев В.С., Яблоков Ю.Г., Кириенко А.И. Тромбоэмболия легочной артерии. - М.: Медицина, 1979.

5. Ageno W., Squizzato A., Ambrosini F. et al. Thrombosis prophylaxis in medical patients: A retrospective review of clinical practice patterns // Haematologica. - 2002. - Vol. 87. - P. 746-750.

6. Ambrus J.L., Ambrus C.M., Mink I.B. et al. Causes of death in cancer patients // J Med. - 1975. - Vol. 6. - P. 61-64.

7. Anderson F.A., Wheeler H., Goldberg R.J. et al. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism // Ann Intern Med. - 1991. - Vol. 115. - P. 591-595.

8. Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J. et al. A population-based perspective of the hospital inci-

dence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT Study // Arch Intern Med. - 1991. - Vol. 151. - P. 933-938.

9. 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.

10. General U.S. Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism 2008. <http://www.surgeongeneral.gov/topics/deepvein/>

11. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC: New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Woman's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment // Chest. - 2000. - Vol. 118. - P. 1680-1684.

12. Goldhaber S.Z., Tapson V.F. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis // Am J Cardiol. - 2004. - Vol. 93. - P. 259-262.

13. 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.

14. 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.

15. Kakkar A.K., Williamson R.C.N. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients // Seminars Thromb. Haemostasis. - 1999. - Vol. 25. - P. 239-243.

16. Keane M.G., Ingenito E.P., Goldhaber S.Z. Utilization of venous thromboembolism prophylaxis in the medical intensive care unit // Chest. - 1994. - Vol. 106. - P. 13-14.

17. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // J Thromb Haemost. - 2007. - Vol. 5. - P. 632-634.

18. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer // Thromb. Haemostasis. - 1997. - Vol. 17. - P. 141-144.

19. 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.

20. Shen V.S., Pollak E.W. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: Is heparin prophylaxis justified? // South Med J. - 1980. - Vol. 73. - P. 841-843.

21. Silverstein M.D., Heit J., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study // Arch Intern Med. - 1998. - Vol. 158. - P. 585-593.

22. White R.H., Wun W.T. The burden of cancer-associated venous thromboembolism and its impact on cancer survival / in A. Khorana, C. Francis // Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment. - New York: NY, Informa Healthcare, 2007. - P. 115-129.