

# НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**О.А. Тарабрин, А.И. Мазуренко**

*Одесский национальный медицинский университет, Украина*

*Венозная тромбоземболическая болезнь и рак связаны двусторонней клинической корреляцией. Так, венозное тромбоземболическое заболевание может оказаться основным клиническим проявлением нераспознанного рака. С другой стороны, у больных с установленным злокачественным новообразованием на любой его стадии возможно развитие венозных тромбоземболических осложнений.*

**Ключевые слова:** рак, гемостаз, тромбоз.

## HEMOSTASIS SYSTEM DISORDERS IN ONCOLOGICAL PATIENTS

**O.A. Tarabrin, A.I. Mazurenko**

*Odessa National Medical University, Ukraine*

*Thrombosis and cancer are connected by a bilateral clinical correlation. Thrombosis can be the main clinical sign of unrevealed cancer. On the other side the patients with established malignant tumour at any stage may suffer from thrombotic complications.*

**Key words:** cancer, hemostasis, thrombosis.

### Введение

Взаимосвязь между тромбозами и онкологическими заболеваниями известна более 120 лет. В 1865 г. известный французский врач А. Труссо (Armand Trousseau) в своей лекции «Phlegmasia Alba Dolens» впервые описал случаи сочетания мигрирующего, плохо поддающегося лечению тромбофлебита поверхностных вен со злокачественной опухолью и высказал мысль о том, что выявление тромбофлебита должно предполагать наличие у пациента еще не распознанного злокачественного новообразования [13, 44, 75]. Тогда же А. Trousseau заметил, что этому тромбообразованию при опухолях способствует специфическая предрасположенность крови больного к гиперкоагуляции. Свое предположение А. Trousseau подтвердил печальным личным опытом. Обнаружив у себя тромбофлебит поверхностной вены левой руки, он предсказал и позднее диагностировал у себя рак желудка, от которого и погиб несколько месяцев спустя [1, 38, 43].

### Корреляция между тромбозом и опухолевым процессом

В 1951 г. были опубликованы результаты первого ретроспективного исследования R. Askerman и J. Estes, которые показали значение тромбоземболического заболевания для обнаружения скрытой опухоли: рак был выявлен у 9% наблюдавшихся. С 1980-х годов проведено много изысканий, в которых подтверждены связи между тромбозами и опухолями. Установлено, что венозная тромбоземболическая болезнь и рак связаны двусторонней клинической корреляцией. Так, венозная тромбоземболия может оказаться основным клиническим проявлением нераспознанного рака. Было показано, что у больных с подозрением на тромбоз глубоких вен или тромбоземболию легочной артерии в последующем рак чаще развивался, если диагноз тромбоземболического заболевания был подтвержден [10, 20, 28, 54, 56, 57, 70, 74]. У больных с идиопатической венозной тромбоземболической болезнью (при отсутствии известных факторов риска) вероятность

наличия злокачественного заболевания составляет 15–20% [14, 16, 17, 21, 40, 41, 58].

Распространенность тромбоза глубоких вен также может быть фактором риска скрыто протекающего злокачественного процесса, о чем свидетельствуют недавние исследования, показавшие, что у больных раком тромбоз глубоких вен обеих ног встречается чаще, чем у пациентов без онкологической патологии [59, 60, 63]. С другой стороны, у больных с установленным злокачественным новообразованием на любой стадии возможно развитие венозных тромбоэмболических осложнений. Онкологическое заболевание — важный фактор высокой вероятности возникновения венозного тромбоза, при этом риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии увеличивается в шесть раз [42, 46, 47, 61]. От 15 до 35% онкологических больных имеют клинически очевидные тромбоэмболические осложнения. Посмертные исследования показали существенное увеличение распространенности тромбоэмболической болезни: среди больных, умерших от рака, частота выявления тромбоза достигает 50%. Сегодня стало очевидным, что тромбоэмболические осложнения становятся второй причиной смерти у онкологических больных [13, 14, 69, 71]. Вероятность возникновения венозных тромбозов зависит от характера опухоли. Особенно предрасположены к развитию венозных тромбоэмболических осложнений больные с муцин-секретирующими аденокарциномами желудочно-кишечного тракта, миелопролиферативными заболеваниями, больные раком поджелудочной железы, легких и яичников. Так, частота возникновения венозных тромбозов у пациентов, страдающих раком желудка, кишечника и поджелудочной железы, составляет 17%, 16% и 18% соответственно. В то же время при раке молочной железы, предстательной железы, меланоме венозные тромбы встречаются лишь в 2–8% случаев [31, 32, 34, 38, 43, 75].

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии — наиболее часто выявляемые тромбоэмболические осложнения у онкологических больных. Од-

нако могут быть и значительно реже встречающиеся тромбозы необычной локализации: мигрирующий поверхностный тромбофлебит, синдром Бадд — Хиари; тромбоз портальных вен, церебральный микроваскулярный артериальный тромбоз и артериальный тромбоз пальцев ног и рук, небактериальный тромботический эндокардит. Были опубликованы сведения о нескольких случаях тромбоза внутренней яремной вены [1, 43, 44].

Синдром Труссо — мигрирующий поверхностный тромбофлебит — достаточно редкий вариант тромбоэмболического осложнения, который характеризуется возвратным венозным тромбозом поверхностных вен необычной локализации (рук, передней грудной стенки и т.д.). Чаще всего он наблюдается у больных раком легких и поджелудочной железы, может спонтанно проходить в течение нескольких дней [1, 22, 38, 46].

Тромбоз печеночных вен (синдром Бадд — Хиари) чаще встречается у больных миелопролиферативными заболеваниями; характеризуется асцинием вен передней брюшной стенки и спленомегалией [43]. Тромбоз портальных вен обнаружен у больных раком печени, почек и надпочечников; также он может быть связан с миелопролиферативными заболеваниями. Для него характерна портальная гипертензия, ведущая к спленомегалии [38, 46]. Небактериальный тромботический эндокардит отмечается у больных раком поджелудочной железы и легких; характеризуется асептическими тромботическими вегетациями на створках митрального и аортального клапанов, которые служат источником эмболии в артериях мозга, почек, селезенки и печени [22, 38, 46].

Патогенетические механизмы, обуславливающие развитие тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями, включают комплекс взаимодействий между опухолевой клеткой, больным и системой гемостаза. Основные причины внутрисосудистого тромбообразования, как было показано Р. Вирховым (1846–1856), — это повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию

и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, — особенно значимый и определяющий фактор у больных со злокачественными новообразованиями [3, 24, 35, 38, 47].

### Пути активации свертывания крови у онкологических больных

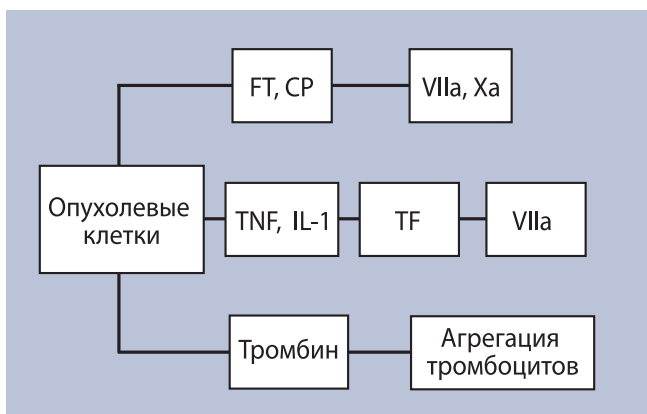
Опухолевые клетки могут непосредственно продуцировать различные прокоагулянтные молекулы, которые активируют свертывание крови. Наиболее изучены две прокоагулянтные активности, связанные с опухолевыми клетками, — тканевый фактор и раковый прокоагулянт [18, 22, 35, 47] (рис. 1). Тканевый фактор (TF) — трансмембранный гликопротеин, представляющий собой одноцепочечную молекулу, состоящую из 263 аминокислотных остатков. Он действует как поверхностный рецептор и кофактор активации фактора VII. Объединение TF с фактором VII приводит к образованию комплекса, активирующего факторы Xa и тромбин, запускающие процесс внутрисосудистого свертывания крови. Тканевый фактор выделен из большинства опухолевых тканей. Раковый прокоагулянт (CP) представляет собой кальций-зависимую цистеиновую протеиназу, состоящую из 674 аминокислотных остатков, которая непосредственно активиру-

ет фактор X свертывания крови, независимо от фактора VII. Раковый прокоагулянт экспрессируется опухолевыми клетками и эмбриональной тканью [27, 33, 43, 64].

Кроме того, опухолевые клетки активируют прокоагулянтное звено системы гемостаза за счет образования рецептора фактора V. Этот рецептор появляется на поверхности опухолевой клетки в пузырьках плазменной мембраны и ускоряет формирование протромбиназного комплекса (фактор V + фактор X + кальций + тромбоциты). В опухолевых клетках обнаружена прокоагулянтная активность, обладающая свойствами фактора XIII, усиливающая прочность сформировавшегося фибрина [46, 51]. В то же время здоровая неопухолевая ткань может вырабатывать прокоагулянтные активности в ответ на опухоль.

Провоспалительные цитокины, в том числе тумор-некротический фактор (TNF) и интерлейкин-1 (IL-1), секретируемые опухолевыми клетками, значительно повышают экспрессию TF моноцитов. Исследования последних лет показали, что прокоагулянтная активность TF моноцитов и тканевых макрофагов играет решающую роль в активации свертывания крови у больных со злокачественными новообразованиями [38, 43, 46, 64]. Провоспалительные цитокины, выделяемые опухолью и клетками крови, нарушают регуляцию тромбомодулина сосудистых эндотелиальных клеток, повышают экспрессию TF и ингибиторов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена-1 — PAI-1) сосудистого эндотелия. Нарушение регулирующего действия эндотелия снижает синтез печенью антитромбина III и протеина С. Эти изменения ведут к усилению прокоагулянтной, снижению антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов, что существенно влияет на формирование сосудистых тромбов [9, 15, 46, 60, 62].

Наряду с прокоагулянтной активностью моноцитов и эндотелиальных клеток опухолевые клетки или циркулирующие опухолевые мембраны воздействуют на тромбоцитарное звено системы гемостаза, повышая адгезию и агрегацию тромбоцитов. Этот механизм



**Рис. 1.** Пути активации свертывания крови у онкологических больных: TF — тканевый фактор; CP — раковый прокоагулянт; TNF — тумор-некротический фактор; IL-1 — интерлейкин-1

осуществляется в результате генерации тромбина мембранами опухолевых клеток, а также усиления метаболизма арахидоновой кислоты и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышения уровня фактора Виллебранда [24, 32, 38, 43, 62].

Таким образом, TF и CP опухолевых клеток, TF моноцитов, тканевых макрофагов и эндотелиальных клеток, повышение агрегации тромбоцитов запускают каскад внутрисосудистого свертывания крови у онкологических больных [10, 27, 35, 36, 38, 43]. Соединяясь с активированным им фактором VIIa, TF образует мощный прокоагулянтный комплекс. Именно ему, по данным современных исследований, принадлежит ведущая роль в запуске свертывания крови [8, 25, 33, 65, 66] (рис. 2). После инактивации части комплекса TF-VIIa антикоагулянтной системой (ингибитором пути TF — TFPI — в связи с Xa) оставшаяся часть TF-VIIa превращает фактор X в фактор Xa. Образовавшаяся активная протромбиназа (фактор Xa, фактор Va, кальций и фосфолипидная поверхность тромбоцитов)

переводит протромбин (II) в тромбин (IIa) [25, 66, 67].

Комплекс TF-VIIa также активирует фактор IX (IXa). Активированный фактор IXa при взаимодействии с фактором VIIa, кальцием и поверхностью тромбоцитарной мембраны (теназный комплекс) превращает X в фактор Xa и далее — протромбин в тромбин. Кроме того, фактор IXa может произойти от фактора IX через систему контактной активации, которая состоит из фактора XII, высокомолекулярного кининогена, прекалликреина и фактора XI. Образовавшийся тромбин активирует тромбоциты, фактор V в Va, фактор XI в XIa и фактор VIII в VIIIa (после отделения фактора VIII от фактора Виллебранда) [6, 15, 29, 52, 76].

Но самая важная функция тромбина — превращение фибриногена в фибрин через формирование промежуточных продуктов фибрин-мономеров (рис. 3). Кроме того, тромбин активирует фактор XIII (XIIIa). Мономеры фибрина объединяясь, образуют нестабильный фибрин. При помощи фактора XIII

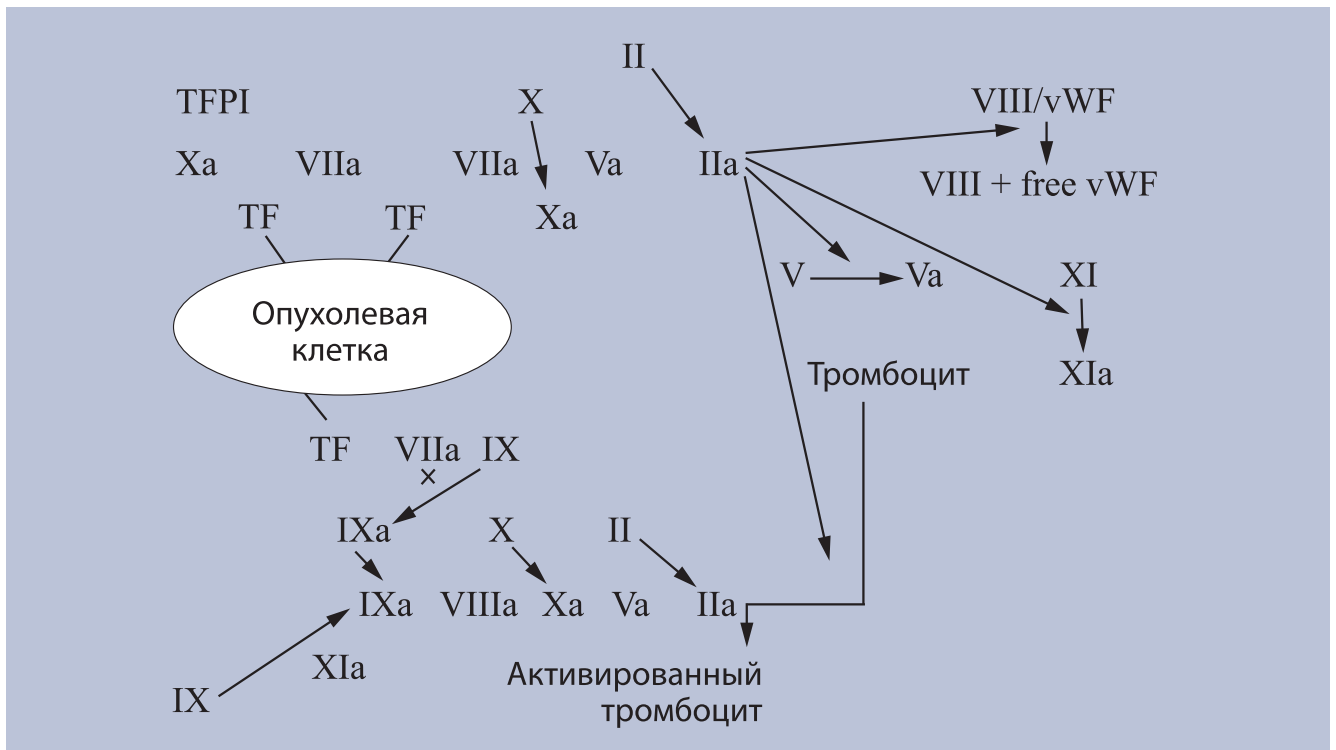


Рис. 2. Активация свертывания крови: TFPI — ингибитор пути тканевого фактора; vWF — фактор Виллебранда; free-WF — свободный фактор Виллебранда; XIa — фактор на поверхности активированных тромбоцитов, также превращает IX в фактор IXa

нестабильный фибрин превращается в стабильный [4, 3, 25, 44]. Генерация тромбина ограничена действием тромбомодулина. Тромбин после связывания его с тромбомодулином меняет направленность своего действия: уже не запускает свертывание, а, наоборот, активирует протеин С (активированный протеин С — APC), который снижает генерацию тромбина [25, 72].

### Хирургическое лечение и система гемостаза

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств. Более 25% случаев тромбоэмболии легочной артерии и тромбозов глубоких вен непосредственно связаны с хирургическими вмешательствами [26, 37]. При ортопедических операциях их частота составляет уже около 50%, при абдоминальных, гинекологических, урологических операциях — 30% [3, 10, 11, 19, 23, 30, 48, 49, 53, 68]. Хирургическое лечение, применяемое в первую очередь у большинства больных с солидными опухо-

лями, — дополнительный фактор риска развития тромбоэмболических осложнений, поскольку система свертывания крови оказывается более активированной во время и после операции [10, 13, 39].

Исследования, проведенные в ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина [5, 7], показали, что под влиянием оперативного вмешательства уже в начале операции отмечается активация системы гемостаза, которая нарастает в наиболее травматичный момент и к концу операции. Усиливается общая свертывающая способность крови, повышаются содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, агрегационная активность тромбоцитов. В послеоперационном периоде гиперкоагуляция нарастает, развивается гиперкомпенсированная форма хронического внутрисосудистого свертывания крови. Указанные изменения способствуют тромбообразованию в глубоких венах нижних конечностей и русле микроциркуляции жизненно важных органов [1, 2, 6, 12, 51, 55].

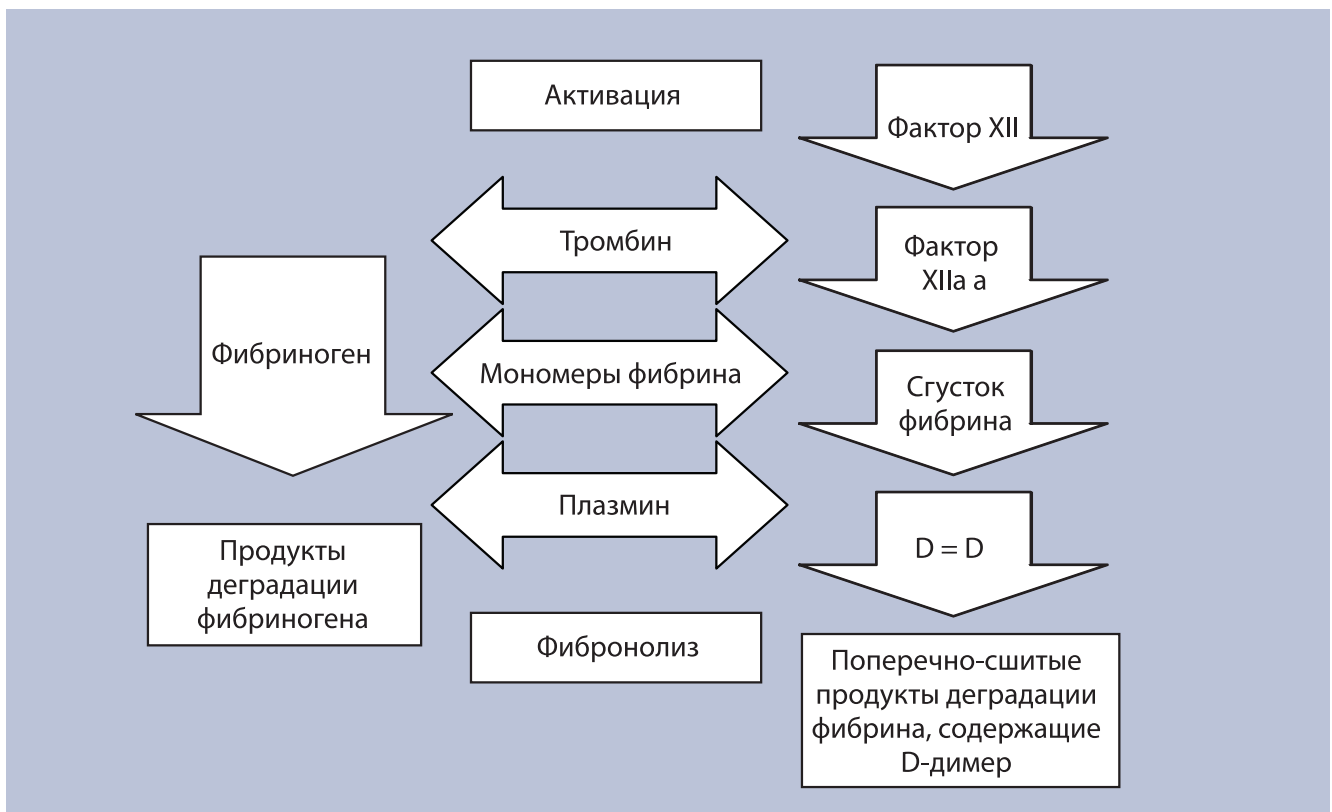


Рис. 3. Эндогенный фибринолиз и образование D-димера

**Выводы**

1. Венозная тромбоземболическая болезнь и рак связаны двусторонней клинической корреляцией. Так, венозное тромбоземболическое заболевание может оказаться основным клиническим проявлением нераспознанного рака. С другой стороны, у больных с установленным злокачественным новообразованием на любой его стадии возможно развитие венозных тромбоземболических осложнений.

2. Нарушения системы гемостаза наблюдаются у 100% онкологических больных. Гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, — особенно значимый

и определяющий фактор у больных со злокачественными новообразованиями.

3. Наличие тромбозов у больных раком превышает 50% и связано это с тем, что опухолевые клетки непосредственно продуцируют различные прокоагулянтные молекулы, активирующие свертывание крови.

4. Риск тромбозов значительно возрастает при хирургических вмешательствах, например, при гинекологических операциях — 30%.

5. Такие нарушения в системе гемостаза требуют своевременной диагностики, профилактики и комплексной коррекции на периоперационных этапах лечения больных раком: это малоизученное, но перспективное направление в онкологии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Тлещуков И.К., Цыб А.Ф. Рак и тромбоз. — М.; Обнинск, 2001. — 153 с.
2. Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. [и др.] Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. — М.: Зеркало. — М., 1999. — 297 с.
3. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоземболизм и тромбоземболия легочной артерии. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005. — 208 с.
4. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз. — М.: Нью-диамед, 2004. — 140 с.
5. Елизарова А.Л. Диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза при хирургическом лечении больных раком толстой кишки: авторефер. дис. ... канд. мед. наук / А.Л. Елизарова. — М., 1997. — 23 с.
6. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови / Б.И. Кузник. — Чита, 2004. — 230 с.
7. Маслихова В.Н. Профилактика тромботических осложнений при хирургическом лечении онкогинекологических больных: Дис.... канд. мед. наук / В.Н. Маслихова. — М., 1991. — 136 с.
8. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития, — М.: Спорт и культура, 1999. — 464 с.
9. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб., 2003. — С. 4–38.
10. Тарабрин О.А., Туренко А.В., Щербаков С.С. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции у больных раком тела матки на этапах хирургического лечения // Здоровье женщины. — 2010. — № 4 (50). — С. 130–133.
11. Тарабрин О.А., Туренко А.В., Тарасенко С.О. Диагностика и комплексная коррекция состояния тромбоопасности больных раком эндометрия / Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоземболий / Под ред. Г.Т. Каирова. — Томск, 2011. — С. 33–36.
12. Тарабрин О.А., Тютрин И.И., Туренко А.В. и др. Сочетание продленной эпидуральной анестезии с бемипарином как вариант комплексной коррекции состояния тромбоопасности у больных с экстирпацией матки // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.О. Можаяева. — 2010. — Т. 11, № 4. — С. 130–134.
13. Тарабрин О.А., Тютрин И.И. Опасность тромбоземболических осложнений у онкологических больных // Материалы 3-й конференции онкологов России. — Томск: ТГУ, 1993. — С. 86–88.
14. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз / А.С. Шитикова. — СПб., 2000. — 158 с.
15. Шилова А.Н., Ходоренко С.А., Воробьев П.А. [и др.] Сравнительное изучение эффективности профилактического применения нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов при хирургическом лечении онкологических больных // Клиническая геронтология. — 2002. — Т. 8, № 4. — С. 11–17.
16. Agneli G. Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association / Thrombosis and Haemostasis. — 1997. — Vol. 78, № 1. — P. 117–120.

17. *Agnelii G., Bergqvist D., Cohen A.* [et al.] Randomized double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high risk abdominal surgery: the PEGASUSStudy (abstract) // *Blood*. — 2003. — Vol. 102. — P. 15a.
18. *Arcelus J.I.* Recognizing the risk of VTE in surgical patients / J.I. Arcelus // *Optimizing VTE Management in surgical patients: International Surgical Thrombosis Meeting: abstract*. — Greece, 2007.
19. *Bauer K.A.* Hypercoagulability in the absence of malignancy: diagnostic and management strategies for the consulting oncologist-hematologist / K. A. Bauer // *American Society of Clinical Oncology*. — 2001. — P. 301–308.
20. *Baron J.A., Gridley G., Weiderpass E.* [et al.] Venous thromboembolism and cancer // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351. — P. 1077–1080.
21. *Baglin C., Broun K., Luddington R., Baglin T.* Risk of recurrent thromboembolism in patients with the factor V Leiden (FVR5060) mutation: effect of warfarin and prediction by precipitating factors. East Anglian Thrombophilia Study Group // *Brit. J. Haematol.* — 1998. — Vol. 100. — P. 764–768.
22. *Bauer K. A., Levine M.* Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis / K.A. Bauer, // *American Society of Clinical Oncology*. — 1999. — N 6. — P. 223–235.
23. *Bauer K.A.* The thrombophilia: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications / *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 135. — P. 367–373.
24. *Bromberg M.E., Cappello M.* Cancer and blood coagulation: molecular aspects / M. E. Bromberg, // *Cancer*. — 1999. — Vol. 3. — P. 132–138.
25. *Becker R.C.* Antithrombotic therapy/ R.C. Becker, D.J. Fintel, D. Green. — 2th ed. — USA, 2002. — 352 p.
26. *Bratzler D.W.* Underuse of venous thromboembolism prophylaxis for general surgery patients: physician practices in the community hospital setting / D. W. Bratzler // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 1909–1912.
27. *Cicco M.* The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms / M. Cicco // *Crit Rev. Oncol. Hematol.* — 2004, Jun. — Vol. 50 (3). — P. 187–196.
28. *Comuz G., Pearson S. D., Creager M.* [et al.] Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 125. — P. 785–793.
29. *Colman R.W.* Biologic activities of the contact factors in vivo // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 82. — P. 1568–1577.
30. *Ciccone W.J., Fox P.S., Neumyer M.* [et al.] Ultrasound surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement // *J. Bone It Surg.* — 1998. — Vol. 80A. — P. 1167–1174.
31. *Deitcher S.R.* Primary prevention of venous thromboembolic events (VTE) in the cancer patient: an American survey study / S.R. Deitcher // *American Society of Clinical Oncology, 41st Annual Meeting*. — 2005, May 13–17. — P. 746.
32. *Dvorak H.F.* Abnormalities of hemostasis in malignant disease / H.F. Dvorak; eds. W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, E.W. Salzman // *Thrombosis and Haemostasis*. — 1994. — P. 1238–1254.
33. *Eilertsen K.E.* Tissue factor: pathophysiology and cellular biology / K.E. Eilertsen, B. Osterud // *Bood Coagul. Fibrinolysis*. — 2004. — Vol. 15 (7). — P. 521–538.
34. *Elsayegh D., Elhajj A., Emmer L., Teryanian T.* Frequency and prognostic significance of DVT with specific neoplasms // *American Society of Clinical Oncology, 41st Annual Meeting*. — 2005, May 13–17. — P. 781.
35. *Falanga A., R. Tickles R.* Pathophysiology of the thrombotic state in the cancer patient / *Semin Thromb Haemostas.* — 1999. — Vol. 25. — P. 173–182.
36. *Falanga A., Vignoli A.* Venous thromboembolism in oncology // *Eksp. Oncol.* — 2004. — Vol. 26 (1). — P. 11–14.
37. *Friedman R.* Duration of prophylaxis for venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty: finding from the Global Orthopedic Registry / *Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 115. — P. 1436.
38. *Green K.B.* Hypercoagulability in cancer / K. B. Green, R. L. Silverstein // *Hemat. One. Clin. North. AM.* — 1996. — Vol. 10. — P. 499–530.
39. *Gouin-Thibault I., Samama M.M.* Laboratory diagnosis of the thrombophilia state in cancer patients // *Semin Thromb. Haemostas.* — 1999. — Vol. 25. — P. 167–172.
40. *Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N.* [et al.] Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 445–453.
41. *Hettiarachi R.J., Lok J., Prins M.N.* [et al.] Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis / *Cancer*. — 1998. — Vol. 83. — P. 180–185.

42. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. [et al.] Risk factors of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, control study // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 809–815.
43. Hillen H.F. Thrombosis in cancer patients // ESMO, Annual, of oncology. — 2000. — Vol. 11 (suppl. 3). — P. 273–276.
44. Levine M.N., Rickles F, Kakkar A.K. Thrombosis in cancer patients / M.N. Levine, // American Society of Clinical Oncology, 38th Annual Meeting, Orlando. — 2002, May. — Vol. 18/21. — P. 57–60.
45. Loreto M.F., Martinis D.E., Corsi M.P. [et al.] Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management // Pathology oncology research. — 2000. — Vol. 6, N 4. — P. 302–312.
46. Loreto M.F., Martinis D.E., Corsi M.P. [et al.] Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management // Pathology oncology research. — 2000. — Vol. 6, N 4. — P. 302–312.
47. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer / American Society of Clinical Oncology, the 41st Annual Meeting. — 2005, May 13–17. — P. 748–577.
48. Lin P.P., Graham D., Harm L. [et al.] Deep venous Thrombosis after orthopedic surgery in adult cancer patients // J. Surg. Oncol. — 1998. — Vol. 68, N 1. — P. 356–360.
49. Lee A.J. Treatment strategies for venous thromboembolism in the cancer patient / A. J. Lee // American Society of Clinical Oncology. — 2001. — P. 309–315.
50. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer // American Society of Clinical Oncology, 41st Annual Meeting. — 2005, May 13–17. — P. 748–577.
51. Lip J.A., Chin B.S., Blann A.D. Cancer and the prothrombotic state // Lancet Oncol. — 2002, Jan. — Vol. 3 (1). — P. 27–34.
52. Martincic D., Kravtsov V., Gailani D. // Factor XI messenger RNA in human platelets / Blood. — 1999. — Vol. 94. — P. 3397–3404.
53. Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Tardy B. [et al.] Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low molecular weight heparins: a metaanalysis of randomized clinical trials // Thromb. Haemost. — 2000. — Vol. 83. — P. 14–19.
54. Naschitz J.E., Yeshurun D., Eldar S. [et al.] Diagnosis of cancer-associated vascular disorders // Cancer. — 1996. — Vol. 77. — P. 1759–1767.
55. Oberhoff C, Rollwagen C, Tauchert A.M. [et al.] Perioperative development of a thrombotic risk profile in patients with carcinomas of the breast: a cause of increased thrombosis // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2000. — Vol. 21 (6). — P. 560–568.
56. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R. [et al.] Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer // New Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1128–1133.
57. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer // Thrombosis and Haemostasis. — 1997. — Vol. 78. — P. 141–144.
58. Prandoni P., Lensing A., Prins M.N. [et al.] Residual venous thrombosis as predictive factor of recurrent venous thromboembolism // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 137. — P. 955–960.
59. Prandoni P., Lensing A., Piccioli A. [et al.] Ultrasonography of contralateral veins in patients with unilateral deep-vein thrombosis // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 786.
60. Prandoni P., Piccioli A., Georama A. Cancer and venous thromboembolism: an overview // Hematologica. — 1999. — Vol. 84. — P. 437–445.
61. Prandoni P., Lensing A., 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.
62. Piccioli A., Prandoni P., Ewenstein B.M., Goldhaber S.Z. Cancer and venous thromboembolism // Am. Heart J. — 1996. — Vol. 132. — P. 850–855.
63. Rane A., Emmerich J., Glued C. [et al.] Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 1448–1449.
64. Rickles F, Falanga A.A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer // Thromb. Res. — 2001. — Vol. 102. — P. 215–224.
65. Roberts H.R., Monroe D.M., Oliver J.A. [et al.] Newer concepts of blood coagulation // Haemophilia. — 1998. — Vol. 4. — P. 331–334.



66. Rao L.V.M., Nor fang O., Hoang A.D., Pendurthi U.R. Mechanism of antithrombin III inhibition of factor Vila/tissue factor activity on cell surfaces. Comparison with tissue factor pathway inhibitor/factor Xa-induced inhibition of factor Vila/tissue factor activity // *Blood*. — 1995. — Vol. 85. — P. 121–129.
67. Sallah S., Wan J.Y., Nquyen N.P. [et al.] Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study // *Thromb. Haemost.* — 2001, Sep. — Vol. 86 (3). — P. 828–833.
68. Salvati E.A., Pelligini V.D., Sharrock H.N. [et. al.] Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement: Symposium // *J. Bone Jet. Surg.* — 2000. — Vol. 82A. — P. 252–270.
69. Sallah S., Wan J.Y., Nquyen N.P. // Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics / *Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 87. — P. 575–579.
70. Sorensen M.T., Mellemkjaer L., Steffensen F.H. [et al.] The risk of diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. —P. 1169–1173.
71. Smorenburg S.M., Hutten B.A., Prins M.N. Should patients with venous thromboembolism and cancer be treated differently? // *Haemostasis*. — 1999. — Vol. 29 (Suppl.). — P. 91–97.
72. Simmonds R.E, Lane D.A.; eds. Loscalzo J., Schafer A.L. Regulation of coagulation // *J. Thrombosis and Hemorrhage*. —2nd ed. — Baltimore, Md: Williams and Wilkins, 1998. — P. 46.
73. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris / A. Trousseau. — London: New Sydenham Society, 1872. — P. 281–295.
74. Tarabrin O., Suslov V., Kalinchuk S. [et al.] Monitoring of coagulation in patients after abdominal cancer surgery// *Critical care*. — 2011. — Vol. 15, Suppl. 1. — P. S153.
75. Tesselaar M., Steeghs N., Rosendaal F., Osanto S. // Incidence of thrombosis in gastroesophageal cancer; a cohort study of 761 patients / *American Society of Clinical Oncology, 41st Annual Meeting*. — 2005, May 13–17. — P. 779.
76. Walsh P.N. Platelets and factor XI bypass the contact system of blood coagulation / P.N. Walsh // *J. Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 82. — P. 234–242.