

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

О.В. Сомонова^{1,3}, А.Л. Елизарова¹, Д.Н. Кушлинский²

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

² ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова»

³ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
e-mail: somonova@mail.ru

Цель исследования. Проанализировать эффективность и безопасность применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактики и лечения тромбозов у онкогинекологических больных.

Материалы и методы. Изучено влияние клексана (эноксапарина натрия) и фраксипарина (надропарина кальция) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у 500 онкогинекологических больных, подвергшихся хирургическому лечению.

Результаты и обсуждение. НМГ являются основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов. Адекватная профилактика и лечение тромботических осложнений у онкогинекологических больных до и после операции, а также на фоне химиотерапии уменьшают интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, снижают частоту венозных тромбозов и предотвращают смертельные тромбоэмболии легочной артерии, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни этих пациенток.

Выводы. Онкогинекологические больные относятся к группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений и нуждаются в их профилактике адекватными дозами НМГ. При оценке степени риска венозного тромбоза и назначении НМГ доза подбирается индивидуально в зависимости от веса тела, дополнительных клинических и гемостазиологических факторов.

Ключевые слова: онкогинекологические больные, система гемостаза, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины.

PREVENTION AND TREATMENT OF THROMBOSIS IN CANCER PATIENTS

O.V. Somonova^{1,3}, A.L. Elizarova¹, D.N. Kushlinskiy²

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

² Federal State Budgetary Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov»

³ State Budget Educational Institution «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov»

Objective of the study. To evaluate the effectiveness and safety of the use of low molecular weight heparins for the prevention and treatment of thrombosis in patients with gynecologic cancers.

Materials and Methods. The effect of Clexane (Enoxaparin sodium) and Fraxiparine (Nadroparin calcium) on the hemostatic system and the incidence of thrombotic complications in 500 patients with gynecologic cancers who had undergone surgery, was studied.

Results and Discussion. Low molecular weight heparins (LMWH) are the basis of the specific prevention of thromboembolic complications in cancer patients. An adequate prevention and treatment of thrombotic complications in patients with gynecologic cancers before and after surgery, as well as during chemotherapy, reduce an intensity of intravascular blood coagulation, decrease the incidence of venous thrombosis and prevent lethal complication of thromboembolism which provide more opportunities for anticancer treatment and improve quality of life of these patients.

Conclusion. *Patients with gynecologic cancer belong to a group of high risk for developing thromboembolic complications and they need a preventive treatment using adequate doses of low molecular weight heparins (LMWH). In cases of high risk for venous thrombosis low molecular weight heparins are prescribed and the dose is adjusted individually depending on body weight, additional clinical and hemostasiological factors.*

Key words: *patients with gynecologic cancer, hemostasis, thrombotic complications, low molecular weight heparins.*

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе тромбозов глубоких вен и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА). Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями [1, 2]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск развития тромботических осложнений в 4–7 раз [3]. Следует подчеркнуть, что летальность больных с развившимися тромбозами осложненными, особенно в первый год после выявления злокачественной опухоли, в 2–3 раза выше в сравнении с пациентами без тромбозов. Так, по данным некоторых авторов, годовая выживаемость онкологических больных в случае развития венозных тромботических осложнений (ВТЭ) составляет 12%, тогда как у пациентов без развития тромбоза глубоких вен — 36% [4, 5].

Причины активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них следует отметить: выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтной активности моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [6, 7]. Современные исследования свидетельствуют о том, что постоянная активация свертывания крови не только фактор риска развития тромбоза и ТЭЛА, но и показатель агрессивности опухоли. На фоне имеющейся гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как: длительная иммобилизация,

частые венопункции, продолжительное стояние катетера в подключичной вене, инфекции, сопутствующая патология, опухолевая компрессия венозного кровотока — предрасполагают к развитию тромботических осложнений у онкологических больных [8, 9].

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, поскольку длительная иммобилизация в процессе хирургического вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромботической болезни, показал, что у 50–60% онкологических больных, подвергавшихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [10, 11]. В частности, у больных злокачественными опухолями органов женской репродуктивной системы послеоперационные тромботические осложнения, диагностируемые радиоизотопным методом, встречаются в 60% наблюдений, тогда как клинические признаки отмечены только у 33,3% из них. Среди больных, не получавших профилактики тромботических осложнений перед операцией, 1–5% умерли от послеоперационной ТЭЛА [12, 13].

К настоящему времени имеется достаточно сообщений об увеличении тромботических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭ у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10%. Риск развития ВТЭ может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными

средствами, а также комбинация противоопухолевой лучевой и химиотерапии [14, 15]. Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лечения являются: повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности, снижение естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности и, наконец, высвобождение прокоагулянтов и цитокинов из опухолевых клеток, поврежденных цитостатическим препаратом [16, 17, 18]. Таким образом, противоопухолевая терапия — независимый фактор риска венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений. Тромбоэмболические осложнения нередко бывают причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Для профилактики тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями используют две группы мер: механические (физические), направленные на ускорение венозного кровотока; и фармакологические. Механические способы профилактики тромботических осложнений дополняют медикаментозные; в виде монотерапии их можно использовать только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения [19].

Из медикаментозных методов профилактики тромботических осложнений в последнее время широкое распространение получили низкомолекулярные гепарины. Известно, что применение как нефракционированного, так и низкомолекулярного гепаринов у хирургических больных уменьшает риск развития ТЭЛА не менее чем на 60% [20]. Низкомолекулярные гепарины, в отличие от нефракционированного гепарина, блокируют преимущественно X фактор свертывания крови, что определяет эффективность и безопасность их применения. Кроме того, НМГ также обладают способностью стимулировать выход из клеток эндотелия сосудов ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), что для онкологических больных имеет особое значение. Известно, что НМГ обладают высокой биодоступностью, не вызывают тромбоцитопении, удобны для использования (их вводят 1–2 раза в сутки). Помимо всех перечисленных

преимуществ НМГ не требуют ежедневного лабораторного контроля показателей гемостаза и вызывают более предсказуемый антикоагулянтный эффект [21].

Цель настоящего исследования — анализ эффективности и безопасности применения низкомолекулярных гепаринов для профилактики и лечения тромбозов у онкогинекологических больных.

Материалы и методы. Изучено влияние клексана (эноксапарина натрия) и фраксипарина (надропарина кальция) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у 500 онкогинекологических больных, подвергшихся хирургическому лечению. Среди них: больные раком тела матки — 37%, яичников — 31%, шейки матки — 28% и вульвы — 4%. Преобладали пациенты с I и II стадиями заболевания — 330 (66%) больных, III и IV стадии рака выявлены у 170 (34%) пациенток. У 58% больных выявлены дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, пиелонефрит, ожирение. Тромбозы до хирургического лечения установлены у 35 (7%) больных, при этом тромбозы локализовались преимущественно в венах голени.

Оценку состояния системы гемостаза у обследованных нами больных провели по 10 показателям на автоматическом анализаторе «STA-R Evolution» и агрегометре «Chrono-log». У всех пациенток проводили ультразвуковое доплеровское сканирование вен нижних конечностей.

Обследованных больных разделили на 3 группы: I группа не получала медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа); II группа получала фраксипарин за 12 часов до операции и в течение 10–14 дней после операции; III группа получала клексан за 12 часов до операции и в течение 10–14 дней после операции.

При наличии тромбозов назначали лечебную дозу НМГ в стандартном режиме в течение 10–14 дней, затем дозу НМГ уменьшали или переводили больного на непрямые антикоагулянты (варфарин) или ривароксабан (ксарелто). Длительность первоначального лечения антикоагулянтами (преимущественно НМГ) должна составлять не менее 3–6 месяцев. Затем

следует использовать непрямые антикоагулянты (варфарин под контролем международного нормализованного отношения — в пределах 2–3) или продолжать применение НМГ (75–80% первоначальной дозы, т.е. 150 МЕ/кг в сутки) неопределенно долго, до тех пор, пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений. Лечение тромбозов у онкологических больных должно быть длительным [21].

Профилактические дозы НМГ: эноксапарин натрия (клексан) — 40 мг (4000 МЕ) в сутки; надропарин кальция (фраксипарин) — 0,3–0,6 мл (2800–5700 МЕ) в сутки.

Лечебные дозы НМГ: эноксапарин натрия (клексан) — 1 мг/кг (100 МЕ/кг) через 12 часов (80–160 мг в сутки); надропарин кальция (фраксипарин) — 86 МЕ/кг через 12 часов (0,9–1,8 мл в сутки).

Результаты и обсуждение. Изучение исходного состояния системы гемостаза у онкогинекологических пациенток показало, что еще до начала лечения у больных повышена концентрация фибриногена в 1,5 раза и содержание Д-димера в 3,5 раза, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования. При изучении фактора Виллебранда установлено повышение уровня исследуемого фактора в 2 раза (табл. 1). Кроме того, у больных выявлено снижение уровня антитромбина III

и протеина С (в 1,3 раза), защищающих организм от тромбообразования. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у пациенток гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдали у больных с распространенными стадиями опухолевого процесса.

Хирургические вмешательства вызывают активацию как прокоагулянтного, так и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза. Применение НМГ до операции и в послеоперационном периоде у онкогинекологических больных существенно снижали интенсивность внутрисосудистого свертывания крови (табл. 2). Так, у пациенток, получавших клексан и фраксипарин, отмечено удлинение АЧТВ и снижение активности факторов протромбинового комплекса уже со 2 суток послеоперационного периода. Следует отметить, что удлинение АЧТВ было умеренным и не выходило за рамки значений, характерных для практически здоровых лиц, что свидетельствовало о безопасности применения НМГ. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у больных, получавших НМГ, достоверно нарастала более медленно (580 мг/дл на 5–6 сутки после операции) по сравнению с показателями больных контрольной группы (765 мг/дл; $p < 0,05$), что указывает на умеренное фибринообразование.

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у онкогинекологических больных до операции (n = 500) (X ± m)

N	Исследуемые показатели	Доноры n = 40	Больные n = 500
1	Активированное частичное тромбопластиновое время, с	38 ± 0,8	33 ± 1,3*
2	Протромбиновая активность по Quick, %	92 ± 2,0	90 ± 2,2
3	Концентрация фибриногена, мг/дл	340 ± 8,5	522 ± 10,0*
4	Агрегация тромбоцитов: степень агрегации МА, мм	65 ± 1,9	80 ± 2,6*
5	Антитромбин III, %	87 ± 1,7	81 ± 2,2*
6	Протеин С, %	130 ± 2,5	98 ± 2,3*
7	Плазминоген, %	110 ± 1,9	85 ± 2,1*
8	Д-димер, нг/мл	0,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2*
9	Фактор Виллебранда, %	110 ± 10,0	234 ± 9,0*

* различия достоверны по сравнению с донорами.

Под влиянием НМГ снижался уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования (Д-димер — 1,4 нг/мл по сравнению с больными контрольной группы, которые не проводили антитромботическую профилактику (Д-димер — 3,1 нг/мл; $p < 0,05$), уровень фактора Виллебранда.

Выявлено снижение уровня антитромбина III (в 1,3 раза на 3–6 сутки после операции) и протеина С в послеоперационном периоде у больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии (табл. 2). В то же время у больных, получавших НМГ (клексан, фраксипарин), содержание антитромбина III практически не отличалось от исходных показателей, что свидетельствует о сохранении естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования.

Активность протеина С постепенно восстанавливалась в послеоперационном периоде

у больных, получавших низкомолекулярные гепарины.

Низкомолекулярные гепарины поддерживали защитную функцию фибринолитической системы. У больных, получавших клексан и фраксипарин, пламиноген снижался в меньшей степени, достоверно отличаясь от больных, не получавших медикаментозной профилактики тромботических осложнений.

Результаты исследований показали, что применение НМГ позволило в 2–2,5 раза снизить частоту послеоперационных венозных тромбозов. В группе онкогинекологических больных, не получавших медикаментозной профилактики (I группа), частота осложнений составила 17/13%, в группе пациенток, получавших фраксипарин (II группа) — 12/6%, в группе больных, получавших клексан (III группа) — 8/5%.

При анализе тромботических осложнений обнаружено (табл. 3), что наиболее частой

Таблица 2

Влияние НМГ на систему гемостаза у онкогинекологических больных ($n = 500$) ($X \pm m$)

Исследуемые показатели	Группы больных	До операции	Послеоперационный период (сутки)			
			2	3–4	7–8	9–10
Концентрация фибриногена, мг/дл	контроль	528±11	615±24*	730±28*	*754±26	722±28*
	фраксипарин	520±10	498±24#	558±22#	649±28*#	620±24*#
	клексан	518±10	460±22*#	530±24#	601±219*#	590±20*#
Антитромбин III, %	контроль	81±2,1	70±2,2*	63±2,5*	70±2,1*	73±1,7*
	фраксипарин	80±2,0	76±2,1#	77±2,4#	78±2,2#	75±2,1
	клексан	81±1,9	77±2,1#	78±2,0#	76±2,1#	77±1,8
Протеин С, %	контроль	97±2,2	85±3,5*	87±3,1*	88±3,2*	89±2,9*
	фраксипарин	98±2,4	100±3,9*#	102±2,9*#	110±2,4*#	118±2,9*#
	клексан	98±2,5	106±3,4*#	99±2,8*#	114±2,8*#	120±2,9*#
Пламиноген, %	контроль	83±2,1	65±2,7*	67±3,0*	78±2,8*	71±2,8*
	фраксипарин	83±1,9	92±2,5*#	83±2,8#	104±3,2*#	101±3,4*#
	клексан	85±2,1	90±2,5#	88±2,8#	105±2,7*#	110±3,2*#
Д-димер, нг/мл	контроль	1,5±0,2	2,2±0,3*	2,8±0,4*	3,1±0,4*	3,0±0,5*
	фраксипарин	1,4±0,2	1,7±0,3	1,8±0,4#	1,9±0,9#	1,7±1,2#
	клексан	1,4±0,2	1,4±0,3#	1,2±0,5#	1,4±0,6#	1,2±0,9#
Фактор Виллебранда, %	контроль	230±8,0	365±16,0*	380±11,0*	350±10,0*	348±12,0*
	фраксипарин	228±7,0	179±12,0*#	250±14,0#	240±18,0#	198±16,0#
	клексан	236±8,0	210±14,0#	225±16,0#	220±14,0#	164±18,0*#

* — различия достоверны по сравнению с дооперационным периодом;
— различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

локализацией тромбоза были поверхностные и глубокие вены нижних конечностей: тромбоз глубоких вен нижних конечностей развился у 11 больных, тромбоз поверхностных вен — у 28 больных. Кроме того, у 3 больных возникла ТЭЛА, которая сочеталась с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Тромбозы поверхностных вен нижних конечностей у 9 больных сочетались с тромбозами глубоких вен нижних конечностей.

Чаще всего венозные тромбозы (48%) выявлены у больных раком яичников. В 50% случаев тромботические осложнения развились в первые 5 суток после операции, в 21% — на 6–10 сутки, в 33% случаев — после 10 суток послеоперационного периода. Таким образом, риск развития тромбозов вен сохранялся в течение всего периода нахождения пациентки в стационаре.

В настоящее время остается открытым вопрос об оптимальной продолжительности профилактики тромботических осложнений после хирургических вмешательств. Известно, что наибольший риск развития послеоперационных венозных тромбозов существует в течение первых двух недель после операции. Однако во многих исследованиях показана высокая частота развития тромбоэмболических осложнений, включая ТЭЛА, в течение 60 дней после операции. Проспективное исследование RISTOS установило, что 40% клинически значимых тромбоэмболических осложнений выявлено после 3-х недель послеоперационного периода и 46% из них были ТЭЛА [22]. В настоящее время международные конференции последних лет (ACCP, ASCO, ESMO 2013–2015 гг.) рекомендуют продолжать тром-

бопрофилактику онкологическим больным, оперированным на органах брюшной полости и малого таза, в течение 28 дней после операции; в этом случае на 76% снижается риск развития венозных тромбозов [23, 24].

Исследования показали, что профилактическое применение НМГ не вызывало увеличения операционной кровопотери. Средний уровень гемоглобина и количество тромбоцитов не различались в 3 выше указанных группах пациенток. Анализ геморрагических осложнений показал достаточно низкую частоту появления гематурии (11 больных) и образования раневых гематом (4 больных).

Нами также были использованы НМГ для профилактики тромботических осложнений у онкогинекологических больных, получавших противоопухолевое лекарственное лечение. По данным собственных исследований установлено, что противоопухолевая лекарственная терапия активирует систему гемостаза; при этом около половины всех тромбозов развивается после 3–4 курса противоопухолевой химиотерапии. Применение НМГ на фоне каждого курса химиотерапии снижает активацию внутрисосудистого свертывания крови и частоту тромботических осложнений в 2–5 раз.

Заключение. Таким образом, онкогинекологические больные относятся к группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений и нуждаются в профилактике тромботических осложнений адекватными дозами НМГ. При оценке степени риска венозного тромбоза и назначении НМГ доза подбирается индивидуально в зависимости от веса тела, дополнительных клинических и гемостазиологических факторов (табл. 4).

Таблица 3

Локализация тромбозов у онкогинекологических больных

Группы	I (контроль) n = 130		II (фраксипарин) n = 200		III (клексан) n = 170	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Осложнения	17	13	11*	6	5*	3
Тромбозы глубоких вен	5	4	4	2	3	2
Тромбозы поверхностных вен	17	13	7	4	2	1
ТЭЛА	3	2	1	1		

* различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

Факторы риска развития тромботических осложнений у онкологических больных

Факторы риска	
<p>Клинические.</p> <ul style="list-style-type: none"> — Возраст старше 40 лет. — Наличие сопутствующих заболеваний (болезни сердца, сосудов, почек, ожирение, и др.). — Инфекции. — ТГВ или ТЭЛА в анамнезе. — Варикозная болезнь 	<p>Гемостазиологические.</p> <ul style="list-style-type: none"> — Гиперкоагуляция: фибриноген >400 мг/дл Д-димер > 0,5 мкг/мл
<ul style="list-style-type: none"> — Кол-во тромбоцитов $\geq 350 \times 109/л$ — Кол-во лейкоцитов $> 11 \times 109/л$ — Hgb < 100 г/л — Эритропоэтин 	

Также имеет значение уровень биомаркеров (наличие тромбоцитоза, лейкоцитоза, низкий уровень гемоглобина, назначение эритропоэтина). Показателями эффективности и продолжительности применения НМГ служит снижение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Особое внимание следует уделить Д-димеру. В случае высокого уровня Д-димера сохраняется риск рецидива веноз-

ных тромбоэмболических осложнений после отмены антикоагулянтов.

Адекватная профилактика и лечение тромботических осложнений уменьшают интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, снижают частоту венозных тромбозов и предотвращают ТЭЛА, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer // J. Thromb. Haemost. — 2011. — Vol. 9 (Suppl 1). — P. 316–324.
2. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2007. — V.36. — P. 122–130.
3. Smorenburg S.M., Hutten B.A., Prins M.N. Should patients with venous thromboembolism and cancer be treated differently? // Haemostasis. —1999. — V. 29 (Suppl 1). — P. 91–97.
4. Lee A.Y., Rickles F.R., Julian J.A., Gent M., Baker R.I., Bowden C., Kakkar A.K., Prins M., Levine M.N. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism // J. Clin. Oncol. —2005. — V. 23. — № 10. — P. 2123–2129.
5. Chand H.S., Ness S.A., Kisiel W. Identification of a novel human tissue factor splice variant that is upregulated in tumor cells // Int. J. Cancer. — 2006. — V. 118. — № 7. — P. 1713–1720.
6. Hillen H.F. Thrombosis in cancer patients // ESMO, Ann. Oncol. — 2000. — V. 11 (Suppl 3). — P. 273–276.
7. Arcelus J.I. Recognizing the risk of VTE in surgical patients // International Surgical Thrombosis Meeting «Optimizing VTE Management in surgical patients» (abstract). — Greece, 2007. — P. 13–17.
8. Cohen A.T., Nandini B., Wills J.O., Ota S. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand?- A focus on cancer patients // Thromb. Res. — 2010. — V. 125 (Suppl 2). — P. 21–29.
9. Simanek R., Vormittag R., Ay C., Alguet G., Dunkler D., Schwarzingler I., Steger G., Jaeger U., Zielinski C., Pabinger I. A high platelet count independently predicts venous thromboembolism in cancer patients // J. Thromb. Haemost. — 2010. — V. 8 (Suppl 1). — P. 114–120.
10. Nicolaidis A.N., Fareed J., Kakkar A.K., Breddin H.K., Goldhaber S.Z., Hull R., Kakkar V.V., Michiels J.J., Myers K., Samama M., Sasahara A., Kalodiki E. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence) // Int. Angiol. — 2006. — V. 25. — № 2. — P. 101–161.
11. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients // Nat. Clin. Pract. Oncol. — 2005. — V. 2. — № 7. — P. 356–363.
12. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms // Blood. — 2007. — V. 110. — № 6. — P. 1723–1729.

13. *Ten C.H., Falanga A.* Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* — 2007. — V. 36. — № 3–4. — P. 122–130.
14. *Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A.T., Gallus A.S., Gent M.* PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of post-operative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery // *Br. J. Surg.* — 2005. — V. 92. — № 10. — P. 1212–1220.
15. *Lee A.Y.* The roles of anticoagulants in patients with cancer // *Thromb. Res.* — 2010. — V. 125 (Suppl 2). — P. 8–11.
16. *Agnelli G., Verso M.* Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer // *Thromb. Res.* — 2010. — V. 125 (Suppl 2). — P. 17–20.
17. *Connolly G.C., Khorana A.A.* Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score // *Thromb. Research.* — 2010. — V. 125 (Suppl 2). — P. 1–8.
18. *Blom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindiër M.J., Osanto S., van der Meer F.J., Rosendaal F.R.* Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — V. 4. — P. 529–535.
19. *Золотухин И.А., Богачев В.Ю.* Медицинский компрессионный трикотаж: излишество или необходимость? // *Ангиология и сосудистая хирургия.* — 1999. — Т. 5. — № 4. — С. 79–84.
20. *Mismetti P., Laporte S., Darmon J.Y., Buchmüller A., Decousus H.* Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery // *Br. J. Surg.* — 2001. — V. 88. — № 7. — P. 913–930.
21. *Becker R.C., Fintel D.J., Green D.* Antithrombotic therapy. 2nd ed. American publishing company. — 2002. — 352 p.
22. *Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., Scarpa R.M., Tonelli F., Bonizzoni E., Moia M., Parazzini F., Rossi R., Sonaglia F., Valarani B., Bianchini C., Gussoni G.* A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery; the @RISTOS project // *Ann. Surg.* — 2006. — V. 243. — № 1. — P.89–95.
23. *Mandala M., Labianca R.* Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO Clinical Recommendations for prevention and management // *Thromb. Res.* — 2010. — V. 125 (Suppl 2). — P. 117–119.
24. *Farge D., Durant C., Villiers S., Long A., Mahr A., Marty M., Debourdeau P.* Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFTC). Lessons from French national guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis I cancer patients // *Thromb. Res.* — 2010. — V. 125 (Suppl 2). — P. 118–116.