

УДК 616-006.04:616.151.5

В. Г. Дубініна, О. В. Туренко, Д. Г. Гавриченко

**ПОРУШЕННЯ ЛАНОК СИСТЕМИ РЕГУЛЯЦІЇ
АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ
В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**

Одеський національний медичний університет

УДК 616-006.04:616.151.5

В. Г. Дубинина, А. В. Туренко, Д. Г. Гавриченко

**НАРУШЕНИЯ ЗВЕНЬЕВ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО
СОСТОЯНИЯ КРОВИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Венозная тромбоэмболическая болезнь и рак связаны двусторонней клинической корреляцией. Так, венозная тромбоэмболическая болезнь может оказаться основным клиническим проявлением нераспознанного рака, а у больных с установленным злокачественным новообразованием на любой его стадии возможно развитие венозных тромбоэмболических осложнений. Опухоль предопределяет продукцию собственных прокоагуляционных субстанций, а также повышение прокоагулянтной активности крови. Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств. При гинекологических операциях он составляет 30 %.

Ключевые слова: рак, гемостаз, тромбоз.

UDC 616-006.04:616.151.5

V. G. Dubinina, O. V. Turenko, D. G. Gavrychenko

**DISORDERS OF BLOOD AGGREGATION STATE REGULATION
SYSTEM IN ONCOLOGICAL PATIENTS**

Thrombosis and cancer are connected with a bilateral clinical correlation. Venous thromboembolism can occur to be the only clinical sign of unrevealed cancer. On the other side, in patients with diagnosed cancer at any stage thrombosis complications may occur. Tumor produce own procoagulation substances and also define increasing of coagulation activity of blood. Disorders of coagulation system of oncology patients need early correction. Risk of thrombosis after surgical operations increases, in gynecology it comprises 30 %.

Key words: cancer, hemostasis, thrombosis.

За останнє десятиліття в Україні відзначається стійке зростання захворюваності на рак з 314,4 випадків на 100 тис. населення у 1997 р. до 331,7 у 2007 р. (у середньому на 0,6 % щороку). У структурі онкозахворювань рак ендометрія (РЕ) становить 7,6 %, а серед злоякісних пухлин малого таза він на першому місці. За цей же

час в Україні відзначено збільшення захворюваності на РЕ — 25,9 на 100 тис. населення в 2006 р. (26,7 — у 2008 р.). Не має тенденції до зменшення показник смертності при РЕ — 7,7 на 100 тис. населення [1; 2].

Хворі з уперше виявленим раком 1–2-ї стадій становлять 79,4 %, 3–4-ї — 16,7 %. Кожну восьму зі взятих на облік жінок зараховують до групи з несприятливим прогнозом, що пояснює річну летальність (14,6 %) і низьку п'ятирічну виживаність, яка по Одеському регіону становить 50,7 % [2].

Одним із ускладнень при онкозахворюванні є тромбоемболічні ускладнення. Актуальність проблем, пов'язаних із профілактикою та лікуванням тромбоемболічних ускладнень у онкологічних хворих, обумовлена цілою низкою причин. Ідіопатичний венозний тромбоз може бути першим проявом злоякісної пухлини. Близько 50 % хворих на злоякісні новоутворення мають вихідну патологію системи гемостазу, а при прогресуванні процесу цей показник збільшується до 90 % [1–4]. Тромбоз є другою причиною смерті онкологічних хворих. Наявність злоякісної пухлини призводить до вивільнення тканинного тромбопластину та фібринолітичних субстанцій, а також до патологічної експресії пухлинних прокоагулянтів, які прямо підвищують активність X фактора. Проведення цитостатичної, ендокринної терапії найчастіше супроводжується розвитком геморагічного синдрому та тромботичних ускладнень. Украй важливим є розв'язання проблеми тромботичних ускладнень у хворих, оперованих із приводу злоякісної пухлини. Післяопераційний тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок виявляється більше ніж у 60 % онкологічних хворих, що вдвічі перевищує аналогічний показник у загальній хірургії, причому тромбоемболія легеневої артерії розвивається у 3 % випадків [5–7].

Незважаючи на наявні відомості щодо змін коагуляційних властивостей крові у пацієток із РЕ, дотепер відсутні чіткі клінічні критерії та параклінічні методи визначення тромбонебезпечності у жінок із пухлинами статевих органів взагалі та у пацієток, хворих на РЕ, зокрема, що не дозволяє здійснювати їм раціональну перед-, інтра- та післяопераційну профілактику тромбоутворення та потребує подальшого вивчення зазначеної проблеми [8; 9].

Механізм тромбоутворення в онкологічних хворих

Основними причинами внутрішньосудинного тромбоутворення, як було показано Р. Вірховим (1846–1856), є: ушкодження судинної стінки, підвищена схильність крові до згортання й уповільнення швидкості кровотоку. З цих елементів класичної триади Вірхова саме гіперкоагуляція, індукована пухлинними клітинами, — особливо вагомий і визначальний фактор у хворих зі злоякісними новоутвореннями [10–12].

Щодо онкологічних хворих є кілька шляхів активації системи гемостазу, а найбільш вивчені — два: утворення пухлинного тканинного фактора (ТФ) та ракового прокоагулянту. Об'єднання ТФ з фактором VII призводить до створення комплексу, активуючого фактори Ха і тромбін, що запускають процес внутрішньосудинного згортання крові. Раковий прокоагулянт експресується пухлинними клітинами та безпосередньо активує X фактор згортання крові. Також прокоагулянтна активність пухлинної тканини пов'язана з формуванням у пухлині таких речовин, як рецептора фактора V, речовин із властивостями XIII фактора, прозапальних цитокінів, інгібіторів фібринолізу [13–15].

Поряд із прокоагулянтною активністю моноцитів та ендотеліальних клітин, пухлинні клітини або циркулюючі пухлинні мембрани впливають на тромбоцитарну ланку системи гемостазу, підвищуючи адгезію й агрегацію тромбоцитів. Цей механізм здійснюється в результаті генерації тромбіну мембранами пухлинних клітин, а також посилення метаболізму арахідонової кислоти й АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, підвищення рівня фактора Віллебранда [16; 17].

Тромбоцити відіграють важливу роль у формуванні тромбу. Дві найважливіші функції тромбоцитів — адгезія й агрегація.

Адгезія. Ушкодження стінки судини артерії або вени супроводжується адгезією (прилипанням) тромбоцитів до ендотелію. Цей початковий крок здійснюється специфічними поверхневими рецепторами, які визнані як адгезивні білки (ліганди) (GPIa-Паі GPVI). Інший механізм ефективно утримує тромбоцити, включає адгезію тромбоцитів, опосередковану молекулами адгезії — фактором Віллебранда, фібронектину, вітронектину, тромбоспондину та ін. Фактор Віллебранда, який знаходиться на поверхні судинного ендотелію, зв'язується з глікопротеїдним GPIIb-IIIa-V рецепторним комплексом тромбоцитів [11]. Фібронектин — основна молекула адгезії, здатна утворювати комплекси з GPIa-Па-рецепторами тромбоцитів і колагеном [18; 19].

Активация. При контакті рецепторів адгезії тромбоцитів з колагеном, фактором Віллебранда і тромбіном починається процес активації тромбоцитів, що призводить до деяких біохімічних реакцій: мобілізації кальцію, експресії поверхневих рецепторів GPIIb-IIIa, а також синтезу тромбоксану A₂ — сильного проагреганта і вазоконстриктора. Крім того, утворюються мембранні везикули, відомі як мікрочастинки, які є високотромбогенними [20; 21].

Секреція. Тромбоцити секретують вміст своїх гранул (лізосом, α -гранул і щільних гранул) у навколишнє середовище. Різні біологічно активні речовини, що виділяються тромбоцитами: аденозин-дифосфат, серотонін, фактор 4 тромбоцитів, β -тромбоглобуліну, фактори згортання (фактор V, фактор XIII, фібриноген, фактор Віллебранда), фактори росту тромбоцитів, тромбоспондин є важливими складовими тромботичного процесу [22].

Агрегація. Адгезовані й активовані тромбоцити з'єднуються між собою в тромбоцитарні агрегати. Агрегація тромбоцитів відбувається в результаті взаємодії фібриногену з глікопротеїдами IIb-IIIa (GPIIb-IIIa) мембранних рецепторів сусідніх тромбоцитів. Фактор Віллебранда, фібронектин, вітронектин, тромбоспондин також роблять свій внесок у процес агрегації тромбоцитів. Тромбоспондин, стабілізуючи комплекс фібриноген-GPIIb-IIIa, переводить агрегацію тромбоцитів з оборотної в необоротну [23; 24].

Агрегацією тромбоцитів закінчується перший етап утворення тромбу. На другому етапі (зростання тромбу та стабілізація) негативно заряджена поверхня тромбоцитів стає основою, на якій відбуваються всі реакції каскаду згортання крові з генерацією тромбіну й утворенням фібрину [25].

Лейкоцити, еритроцити та макрофаги беруть активну участь у прискоренні реакцій згортання крові [26–28].

Таким чином, сучасна теорія згортання крові та тромбоутворення є процесом послідовної активації коагуляційних факторів на поверхні специфічних клітинних структур, перш за все, тромбоцитів. Ці нові підходи прийнято називати клітинною моделлю або каскадно-матричною теорією згортання й описувати механізм тромбоутворення у вигляді трьох, перекриваючих одна одну, фаз:

— 1-ша фаза, ініціація — комплекс TФ-VIIa одночасно активує фактор X і фактор IX, а фактор Xа — фактор Va. Формування комплексу Xа: Va призводить до утворення незначної стартової кількості тромбіну, який відіграє найважливішу роль у процесі активації тромбоцитів;

— 2-га фаза — посилення та поширення перебігає на поверхні активованих тромбоцитів. Фактор Віллебранда/фактор VIII комплекс зв'язується з тромбоцитами, де фактор VIII вивільняється й активується тромбіном. У процесі активації тромбоцитів з α -гранул вивільняється також фактор V, який переходить у фактор Va під дією фактора Xа або тромбіну. На фосфоліпідній поверхні тромбоцитів формуються прокоагулянтні комплекси — теназний і протромбіназний;

— 3-тя фаза — генерація значної кількості тромбіну, що і веде до формування фібринового згустка [29; 30].

Для лізису фібрину, що утворився, та запобігання тромбоутворенню активується фібринолітична система (фібриноліз).

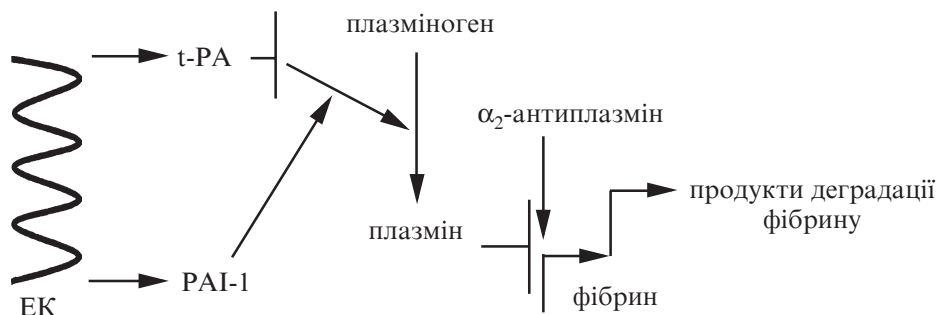


Рис. 1. Компоненти фібринолітичної системи: ЕК — ендотеліальна клітина; t-PA — тканинний активатор плазміногену; PAI-1 — інгібітор активатора плазміногену-1 (система контактної активації)

До цієї системи зараховують плазміноген, який зв'язується зі згустком фібрину і під дією тканинного активатора плазміногену (ТАП) і урокінази (активатор плазміногену-урокиназного типу) перетворюється в плазмін. Обидва активатори виробляються ендотеліальними клітинами. При цьому урокіназа утворюється з проурокінази під дією прекалікреїну (рис. 1).

Плазмін, що утворився, розчиняє нитки фібрину. Кінцевими продуктами розщеплення фібрину є Е-фрагменти та D-димер [31–33].

Активність фібринолізу регулюється інгібіторами, які поділяються на кілька груп:

1. Фактори, які гальмують активацію плазміногену, — інгібітори активатора плазміногену (PAI-1, PAI-2, PAI-3), що синтезуються ендотеліальними клітинами й активованими тромбоцитами; С1-інгібітор.

2. Антиплазміни, що пригнічують дію плазміну- α_2 , — антиплазмін, який є основним інгібітором плазміну; α_2 -макроглобулін; α_1 -антитрипсин.

3. Інгібітор фібринолізу, активований тромбіном (ТАFI), — потужний інгібітор фібринолізу, який активується тромбіном у присутності тромбомодуліну [34–36].

Зміни в системі гемостазу в онкологічних хворих розглядаються деякими авторами як паранеопластичний синдром, що перебігає у вигляді різних варіантів дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові [37–39].

Синдром ДВЗ — набуте тромбогеморагічне порушення, що характеризується дисемінованим згортанням крові, агрегацією клітин і блокадою мікроциркуляції в життєво важливих органах з розвитком їх тяжкої дисфункції (синдрому поліорганної недостатності). Гострий ДВЗ — явище завжди вторинне, що виникає в результаті надмірного утворення тромбіну та плазміну в периферичній крові. Тромбін викликає поширене відкладення фібрину в мікроциркуляторному руслі зі споживанням тромбоцитів (тромбоцитопенія споживання), факторів згортання крові, депресією найважливіших фізіологічних антикоагулянтів (протеїну С, антитромбіну III та ін.). Плазмін, що забезпечує лізис фібрину і факторів згортання, ще більше впливає на розвиток геморагічних ускладнень ДВЗ. У процесі розвитку ДВЗ-синдрому активація та виснаження стосуються не тільки систем згортання крові та фібринолізу, а й інших плазмових протеолітичних систем — калікреїн-кінінової, комплексу тощо, з якими пов'язане нагромадження в крові біологічно активних продуктів протеолізу та ліполізу, що підсилюють дистрофічні зміни в стінках судин і в органах [40–42].

Хронічний ДВЗ-синдром розвивається при помірній, але тривалій активації гемостазу. Для онкологічних хворих характерний розвиток підгострого та хронічного, компенсованого ДВЗ крові, часто не має клінічних проявів [43; 44].

Незважаючи на широку розповсюдженість порушень згортання крові у хворих на рак, донині не було встановлено певної кореляції між рівнями маркерів активації згортання крові в плазмі та частотою розвитку тромбозу, а також визначення поширеності пухлинного процесу. Тільки для рівня фібринопептиду А виявлена кореляція з прогресуванням захворювання та зростанням тяжкості пухлинного процесу [45]. Loreto Gesauldo et al. вказують на можливу роль підвищених рівнів комплексів ТАТ і PAP у прогресуванні раку молочної залози [46].

Проте сучасні дослідження свідчать, що постійна активація згортання крові є не тільки фактором ризику розвитку тромбозу та повторної тромбоемболії легеневої артерії, але й показником агресивності пухлини та поганого прогнозу для онкологічного хворого [47–49].

Вплив оперативного втручання й анестезії на систему гемостазу

Фактори, що призводять до виникнення тромбогеморагічних ускладнень, можна умовно розділити на зумовлені станом хворого та пов'язані з оперативним втручанням. Оперативні втручання, активуючи систему гемостазу, підвищують ризик розвитку тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді. Під час операції на систему згортання, антикоагулянтну та фібринолітичну системи крові впливає, насамперед, операційна травма, яка спричинює загальну постагресивну реакцію, у тому числі порушення рівноваги в утворенні та розчиненні фібрину. Операційна травма змінює гемостаз у результаті вивільнення тромбoplastину, активаторів плазміногену, порушення судинної стінки та реакції симпатoadреналової системи. Природною захисною реакцією організму в цих умовах є компенсаторна гіперкоагуляція. Дослідженнями деяких авторів доведено, що при операції зростають кількість і функціональна активність тромбоцитів, підвищується активність плазмових факторів згортання, збільшується рівень фібриногену та протромбіновий індекс. Гіперкоагуляція підсилюється також у зв'язку зі зниженням антитромбінової активності та пригніченням фібринолізу. За даними D. Bergquist (2002), більше половини тромбозів глибоких вен виникає під час операції або в перші 24 год або понад 90 % — протягом перших 3 діб. Найчастіше тромбуються глибокі вени гомілки. Тромбоз глибоких вен (ТГВ) серйозно підвищує ризик розвитку в майбутньому тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), що зводить нанівець успіхи хірургічного лікування. Публікація результатів NCEPOD у Великобританії дозволяє принаймні одержати уявлення про розміри проблеми — за отриманими даними, ТЕЛА була причиною 7 % усіх летальних випадків у хірургічних хворих [50; 51].

Система крові тісно пов'язана із системою кровообігу, і її зміни під час операції й анестезії оцінюються як зміна об'єму та перерозподіл крові в судинному руслі. Оперативне втручання, спричинюючи гемодинамічні зрушення у зв'язку із загальним характером впливу на судинну іннервацію, супроводжується зниженням об'єму циркулюючої крові, венозним стазом, зміною в'язкості крові, що сприяє виникненню тромбоемболічних ускладнень. Одним із важливих факторів впливу на гемостаз під час операції є крововтрата, зміни в агрегатному стані крові прямо пропорційні її розмірам. Крововтрата від 5 до 12 мл/кг при вихідних нормальних показниках не спричинює серйозних порушень гемостазу [52; 53].

Таким чином, усі три класичних механізми формування венозного тромбозу, що були описані Р. Вірховим, відзначаються у хворих зі злоякісними новоутвореннями [54; 55].

Первинні та вторинні фактори ризику розвитку тромбозу

В онкологічних хворих можуть бути встановлені й інші фактори розвитку тромбозу. Виділяють вроджені (первинні) та набуті (вторинні) фактори ризику венозного тромбозу легеневої артерії [56].

Термін «тромбофілія» використовується для опису спадкової схильності до тромбозу. Виділяють такі спадкові причини виникнення тромбофілії (первинні стани підвищеного згортання) [57; 58]:

1. Дефіцит антитромбіну III — зниження рівня антитромбіну або зміна структури молекули при нормальній кількості у крові. У хворих із венозними тромбозами він виявляється у 4–7 % випадків.

2. Дефіцит протеїну С. Діагностується у 9 % осіб, які мали тромбози.

3. Дефіцит протеїну S. Серед хворих із венозними тромбозами виявляється у 6–13 % [59].

4. Резистентність до активованого протеїну С, «хвороба фактора V Лейден». Немоżliвість крові хворого реагувати на активований протеїн С у результаті дефекту гена, що відповідає за формування фактора V. Трапляється у 20–64 % хворих із ідіопатичними венозними тромбозами [60].

5. Мутація протромбіну 20210A. Наявність мутованого гена протромбіну 20210A, який відповідає за формування молекули протромбіну, призводить до збільшення його вмісту в крові майже на 25 % та до збільшення частоти тромбоутворення [60; 61].

6. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ). Гомоцистеїн (ГЦ) — небілкова амінокислота, що виникає в процесі метаболізму незамінної амінокислоти метіоніну. Сприяє активації прокоагулянтів і пригнічує природні антикоагулянти. Найчастішою причиною підвищення рівня ГЦ у крові є мутація в гені ферменту, який відповідає за синтез ГЦ. При оборотних венозних тромбозах підвищення рівня ГЦ трапляється у 25 % пацієнтів. При першому епізоді тромбозу цей дефект виявляється у 10 % осіб. Гіпергомоцистеїнемія може бути набутиим фактором ризику розвитку венозного тромбозу. На рівень ГЦ впливає багато факторів: вік (підвищується з віком), дієта, паління, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, надмірні фізичні навантаження [60; 62].

7. Антифосфоліпідний синдром (АФС) — аутоімунний розлад, що характеризується утворенням антитіл проти білків, зв'язаних фосфоліпідами. Частіше за все це глікопротеїн-1, протромбін, протеїн С, протеїн S. При цьому присутність вовчого антикоагулянту, який є інгібітором антифосфоліпідів, підвищує ймовірність тромбозів у 8 разів [63].

8. Підвищення рівня факторів VIII та XI. Ризик розвитку тромбозів підвищується в 3–6 разів [63; 64].

Набуті (вторинні) фактори ризику розвитку венозних тромбозів і тромбоемболії легеневої артерії [65]:

1. Вік. Ризик розвитку тромбозів підвищується з віком. В осіб після 65 років ТЕЛА трапляється у 9 % випадків; 80-річні пацієнти мають ризик виникнення венозного тромбоемболізму (ВТЕ) у 200 разів вищий, ніж 20-річні. Ризик розвитку епізодів ВТЕ підвищується в 1,9 разу кожне десятиріччя. Так, у віці до 40 років він становить 0,03 %, від 40 до 60 років — 0,09 %, від 60 до 80 років — 0,26 %. Припускають, що причиною цього є певні зміни у функціях системи згортання крові й антикоагулянтної системи, що розвиваються з віком [66; 67].

2. Ожиріння. Наявність ожиріння сприяє підвищенню ризику розвитку венозних тромбозів у 3 рази. Ожиріння призводить до зростання кількості тромбоцитів, активації прокоагулянтної ланки гемостазу на фоні максимального напруження фібринолізу. Гіперліпідемія підсилює агрегацію тромбоцитів [68; 69].

3. Прийом оральних контрацептивів (особливо з високим вмістом естрогенів) і гормональна замісна терапія підвищують ризик розвитку ВТЕ приблизно у 3 рази. Це пов'язано з підвищенням рівня фібриногену, підвищенням активності факторів VII, VIII, IX, X, зниженням рівня активатора плазміногену в ендотелії, рівня антитромбіну III та протеїну S, пригніченням ендогенного фібринолізу. Ці зміни в системі гемостазу підсилюють тромбогенний потенціал крові. Крім того, естрогени спричиняють порушення гемодинаміки у венах ніг і таким чином сприяють тромбоутворенню [70–72].

4. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок. Внаслідок дефектів будови судинної стінки сповільнюється кровотік у венах ніг і створюються умови для роз-

вितку ВТЕ. Доведено, що у варикозно розширених венах знижується активність системи фібринолізу.

5. Попередні тромбози вен.

Існують деякі інші фактори, для яких доведений або передбачуваний зв'язок із венозними тромбозами. Такими є артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, інфаркт міокарда, інсульт, інфекція, запальні захворювання кишечника, тромбоцитози [73; 74].

Таким чином, у хворих із злоякісними новоутвореннями поєднання кількох факторів ризику суттєво підвищує ймовірність розвитку венозних тромбозів.

Зміни в системі згортання крові, які виникають у післяопераційному періоді, полягають у порушенні концентрації факторів згортання, зниженні концентрації інгібіторів коагуляції, збільшенні активності тромбоцитів і уповільненні фібринолізу. Причина цих змін у післяопераційному періоді остаточно не з'ясована, але більшість авторів схильні вважати основними причинами операційний стрес і біль. Ускладнення оперативного втручання, що порушують авторегуляцію функцій, призводять до такої стимуляції або виснаження згортальної, антикоагулянтної та фібринолітичної систем крові, коли настає дисеміноване внутрішньосудинне мікрозгортання крові з тромбозом та ішемією важливих органів або, навпаки, пригнічення тромбоутворення з розчиненням тромбів, що раніше утворилися, і коагулопатичною кровотечею [75; 76].

Висновки

1. У хворих на рак саме венозна тромбоемболічна хвороба може бути першим клінічним проявом неverifiedованого онкологічного процесу на будь-якій стадії його розвитку.

2. Зміни, що виникають у системі регуляції агрегатного стану крові, стосуються всіх її ланок: прокоагулянтної, судинно-тромбоцитарної, антикоагулянтної та фібринолітичної.

3. У хворих на рак оперативне втручання є додатковим фактором агресії на фоні вихідного стану тромбонебезпечності, що потребує додаткових методів діагностики, комплексної корекції та профілактики тромбоемболічних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Тарабрин О. А.* Опасность тромбоземболических осложнений у онкологических больных / О. А. Тарабрин, И. И. Тютрин // Материалы 3-й конференции онкологов России. – Томск : Изд-во ТГУ, 1993. – С. 86–88.

2. *Levine M. N.* Thrombosis in cancer patients / M. N. Levine, F. Rickles, A. K. Kakkar // American Society of Clinical Oncology, 38 Annual Meeting, Orlando. – 2002, May 18–21. – P. 57–60.

3. *Trousseau A.* Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu / A. Trousseau. – Paris ; London : New Sydenham Society, 1872. – P. 281–295.

4. *Рак и тромбоз / В. П. Балуда, М. В. Балуда, И. К. Тлепшуков, А. Ф. Цыб.* – М. ; Обнинск, 2001. – 153 с.

5. *Green K. B.* Hypercoagulability in cancer / K. B. Green, R. L. Silverstein // Hemat. Oncol. Clin. North. Am. – 1996. – Vol. 10. – P. 499–530.

6. *Hillen H. F.* Thrombosis in cancer patients / H. F. Hillen // ESMO, Ann. Oncol. – 2000. – Vol. 11 (Suppl. 3). – P. 273–276.

7. *Тарабрин О. А.* Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции у больных с раком тела матки на этапах хирургического лечения / О. А. Тарабрин, А. В. Туренко, С. С. Щербаков // Здоровье женщины. – 2010. – № 4 (50). – С. 130–133.

8. *Venous thromboembolism and cancer / J. A. Baron, G. Gridley, E. Weiderpass [et al.]* // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1077–1080.

9. *Monitoring of coagulation in patients after abdominal cancer surgery / O. Tarabrin, V. Suslov, S. Kalinchuk [et al.]* // Critical care. – 2011. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 153.

10. *Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis* / G. Comuz, S. D. Pearson, M. Creager [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 125. – P. 785–793.
11. *Diagnosis of cancer-associated vascular disorders* / J. E. Naschitz, D. Yeshurun, S. Eldar [et al.] // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P. 1759–1767.
12. *Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer* / P. Prandoni, A. W. Lensing, H. R. Buller [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 1128–1133.
13. *Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer* / P. Prandoni // *Thrombosis and Haemostasis.* – 1997. – Vol. 78. – P. 141–144.
14. *The risk of diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism* / M. T. Sorensen, L. Mellekjaer, F. H. Steffensen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 1169–1173.
15. *Шутикова А. С. Тромбоцитарный гемостаз* / А. С. Шутикова. – СПб., 2000. – 158 с.
16. *Agnelii G. Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association* / G. Agnelii // *Thrombosis and Haemostasis.* – 1997. – Vol. 78, N 1. – P. 117–120.
17. *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 PEGASUS study (abstract)* / G. Agnelii, D. Bergqvist, A. Cohen [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 102. – P. 15a.
18. *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 / C. Baglin, K. Broun, R. Luddington, T. Baglin // *Brit. J. Haematol.* – 1998. – Vol. 100. – P. 764–768.
19. *Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study* / J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 445–453.
20. *Undiagnosed malignancy in patients with deep-vein thrombosis* / R. J. Hettiarachi, J. Lok, M. H. Prins [et al.] // *Cancer.* – 1998. – Vol. 83. – P. 180–185.
21. *Residual venous thrombosis as predictive factor of recurrent venous thromboembolism* / P. Prandoni, A. Lensing, M. H. Prins [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137. – P. 955–960.
22. *Ultrasonography of contralateral veins in patients with unilateral deep-vein thrombosis* / P. Prandoni, A. Lensing, A. Piccioli [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 786.
23. *Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism: an overview* / P. Prandoni, A. Piccioli, A. Georama // *Hematologica.* – 1999. – Vol. 84. – P. 437–445.
24. *Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis* / A. Rane, J. Emmerich, C. Glued [et al.] // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 1448–1449.
25. *Risk factors of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, control study* / J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 809–815.
26. *Levine M. N. Thrombosis and cancer* / M. N. Levine, A. Y. Lee, A. K. Kakkar // *American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting May 13–17.* – 2005. – P. 748–777.
27. *Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management* / M. F. Loreto, D. E. Martinis, M. P. Corsi [et al.] // *Pathology oncology research.* – 2000. – Vol. 6, N 4. – P. 302–312.
28. *Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis* / P. Prandoni, A. Lensing, A. Piccioli [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 3484–3488.
29. *Smorenburg S. M. Should patients with venous thromboembolism and cancer be treated differently?* / S. M. Smorenburg, B. A. Hutten, M. N. Prins // *Haemostasis.* – 1999. – Vol. 29 (suppl.). – P. 91–97.
30. *Sallah S. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristic* / S. Sallah, J. Y. Wan, N. P. Nguyen // *Thromb. Haemost.* – 2002. – Vol. 87. – P. 575–579.
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, 41 Annual Meeting May 13–17.* – 2005. – P. 746.
32. *Dvorak H. F. Abnormalities of hemostasis in malignant disease* / H. F. Dvorak // *Thrombosis and Haemostasis* / eds. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder, E. W. Salzman. – 1994. – P. 1238–1254.

33. *Frequency and prognostic significance of DVT with specific neoplasms* / D. Elsayegh, A. Elhajj, L. Emmer, T. Teryanian // American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting May 13–17. – 2005. – P. 781.
34. *Incidence of thrombosis in gastro-esophageal cancer; a cohort study of 761 patients* / M. Tesselaar, N. Steeghs, F. Rosendaal, S. Osanto // American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting May 13–17. – 2005. – P. 779.
35. *Evaluation and management of the cancer patients with thrombosis* / K. A. Bauer, M. Levine // American Society of Clinical Oncology. – 1999. – P. 223–235.
36. *Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management* / M. F. Loreto, D. E. Martinis, M. P. Corsi [et al.] // Pathology oncology research. – 2000. – Vol. 6, N 4. – P. 302–312.
37. *Бокарев И. Н. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии* / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова. – М. : Мединформ-агентство, 2005. – 208 с.
38. *Bromberg M. E. Cancer and blood coagulation: molecular aspects* / M. E. Bromberg, M. Cappello // Cancer. – 1999. – Vol. 3. – P. 132–138.
39. *Falanga A. Pathophysiology of the thrombotic state in the cancer patients* / A. Falanga, F. R. Tickles // Semin Thromb Haemostas. – 1999. – Vol. 25. – P. 173–182.
40. *Levine M. N. Thrombosis and cancer* / M. N. Levine, A. Y. Lee, A. K. Kakkar // American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting May 13–17. – 2005. – P. 748–777.
41. *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.
42. *Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms* / M. Cicco // Crit Rev Oncol Hematol. – 2004, Jun. – Vol. 50 (3). – P. 187–196.
43. *Eilertsen K. E. Tissue factor: pathophysiology and cellular biology* / K. E. Eilertsen, B. Osterud // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2004. – Vol. 15 (7). – P. 521–538.
44. *Rickles F. A molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer* / F. Rickles, A. Falanga // Thromb. Res. – 2001. – Vol. 102. – P. 215–224.
45. *Lip J. A. Cancer and the prothrombotic state* / J. A. Lip, B. S. Chin, A. D. Blann // Lancet Oncol. – 2002, Jan. – Vol. 3 (1). – P. 27–34.
46. *Петрищев Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия* / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищевой. – СПб., 2003. – С. 4–38.
47. *Сравнительное изучение эффективности профилактического применения нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов при хирургическом лечении онкологических больных* / А. Н. Шилова, С. А. Ходоренко, П. А. Воробьев [и др.] // Клиническая геронтология. – 2002. – Т. 8, кн. 4. – С. 11–17.
48. *Cancer and venous thromboembolism* / A. Piccioli, P. Prandoni, B. M. Ewenstein, S. Z. Goldhaber // Am. Heart J. – 1996. – Vol. 132. – P. 850–855.
49. *Falanga A. Venous thromboembolism in oncology* / A. Falanga, A. Vignoli // Eksp. Oncol. – 2004. – Vol. 26 (1). – P. 11–14.
50. *Панченко Е. П. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии* / Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский. – М. : Спорт и культура, 1999. – 464 с.
51. *Becker R. C. Antithrombotic therapy* / R. C. Becker, D. J. Fintel, D. Green. – 2nd ed. – U. S. A., 2002. – 352 p.
52. *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* / L. V. M. Rao, O. Norfang, A. D. Hoang, U. R. Pendurthi // Blood. – 1995. – Vol. 85. – P. 121–129.
53. *Newer concepts of blood coagulation* / H. R. Roberts, D. M. Monroe, J. A. Oliver [et al.] // Haemophilia. – 1998. – Vol. 4. – P. 331–334.
54. *Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study* / S. Sallah, J. Y. Wan, N. P. Nquyen [et al.] // Thromb. Haemost. – 2001, Sep. – Vol. 86 (3). – P. 828–833.
55. *Кузник Б. И. Физиология и патология системы крови* / Б. И. Кузник. – Чита, 2004. – 230 с.
56. *Colman R. W. Biologic activities of the contact factors in vivo* / R. W. Colman // Thromb. Haemost. – 1999. – Vol. 82. – P. 1568–1577.

57. *Martincic D.* Factor XI messenger RNA in human platelets / D. Martincic, V. Kravtsov, D. Gailani // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – P. 3397–3404.
58. *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.
59. *Воробьев П. А.* Актуальный гемостаз / П. А. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 140 с.
60. *Simmonds R. E.* Regulation of coagulation / R. E. Simmonds, D. A. Lane // *J. Thrombosis and Hemorrhage* / eds.: J. Loscalzo, A. L. Schafer. – 2nd ed. – Baltimore, Md: Williams and Wilkins, 1998. – P. 46.
61. *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.
62. *Friedman R.* Duration of prophylaxis for venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty: finding from the Global Orthopedic Registry / R. Friedman // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 115. – P. 1436.
63. *Bauer K. A.* The thrombophilia: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications / K. A. Bauer // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135. – P. 367–373.
64. *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.
65. *Ultrasound surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement* / W. J. Ciccone, P. S. Fox, M. Neumyer [et al.] // *J. Bone It Surg.* – 1998. – Vol. 80A. – P. 1167–1174.
66. *Lee A. J.* Treatment strategies for venous thromboembolism in the cancer patient / A. J. Lee // *American Society of Clinical Oncology*. – 2001. – P. 309–315.
67. *Deep venous Thrombosis after orthopedic surgery in adult cancer patients* / P. P. Lin, D. Graham, L. Harm [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 1998. – Vol. 68, N 1. – P. 356–360.
68. *Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low molecular weight heparins: a metaanalysis of randomized clinical trials* / P. Mismetti, S. Laporte-Simitsidis, B. Tardy [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 83. – P. 14–19.
69. *Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement: Symposium* / E. A. Salvati, V. D. Pellegrini, H. N. Sharrock [et al.] // *J. Bone Jet. Surg.* – 2000. – Vol. 82A. – P. 252–270.
70. *Gouin-Thibault I.* Laboratory diagnosis of the thrombophilia state in cancer patients / I. Gouin-Thibault, M. M. Samama // *Semin Thromb Haemostas.* – 1999. – Vol. 25. – P. 167–172.
71. *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.
72. *Маслихова В. Н.* Профилактика тромботических осложнений при хирургическом лечении онкогинекологических больных: дис. ... канд. мед. наук / В. Н. Маслихова. – М., 1991. – 136 с.
73. *Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика* / В. П. Балуда, М. В. Балуда, А. П. Гольдберг [и др.]. – М.: Зеркало-М., 1999. – 297 с.
74. *Perioperative development of a thrombotic risk profile in patients with carcinomas of the breast: a cause of increased thrombosis* / C. Oberhoff, C. Rollwagen, A. M. Tauchert [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 21 (6). – P. 560–568.
75. *Тарабрин О. А.* Диагностика и комплексная коррекция состояния тромбоопасности больных раком эндометрия / О. А. Тарабрин, А. В. Туренко, С. О. Тарасенко // *Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоемболий* / под ред. Г. Т. Каирова. – Томск, 2011. – С. 33–36.
76. *Сочетание продленной эпидуральной анестезии с бемипарином как вариант комплексной коррекции состояния тромбоопасности у больных с экстирпацией матки* / О. А. Тарабрин, И. И. Тютрин, А. В. Туренко [и др.] // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва*. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 130–134.

Надійшла 4.02.2013