

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ЛИЦ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПРОФЕССИЙ

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24);

<sup>2</sup> Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2);

<sup>3</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН (Россия, г. Новосибирск, ул. Акад. Лаврентьева, д. 8)

**Актуальность.** Проведенные исследования медико-статистических показателей здоровья пожарных и военнослужащих показали тенденцию увеличения новообразований. Лица экстремальных профессий подвержены высокому риску развития злокачественных новообразований, в связи с чем особую актуальность для этой категории пациентов имеет решение проблем диагностики, профилактики и лечения онкологических заболеваний и их тромботических осложнений.

**Цель** – проанализировать данные литературы о роли нарушений системы гемостаза, возможных путях профилактики и лечения тромботических осложнений при онкологических заболеваниях.

**Результаты.** Тромботические осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано с развитием смертельной тромбоземболии и более агрессивным течением опухолевого процесса. Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений играют нарушения в системе гемостаза, вызываемые как непосредственно опухолью, так и методами лечения. Основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных считают низкомолекулярные гепарины. Их применение после операции и на фоне химиотерапии эффективно снижает частоту венозных тромбозов. Прямые оральные антикоагулянты являются перспективными препаратами для приема внутрь и показаны в качестве одного из вариантов терапии у пациентов с опухоль-ассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с проводимой системной химиотерапией.

**Ключевые слова:** новообразования, рак, онкологические больные, тромбоз, низкомолекулярные гепарины, прямые оральные антикоагулянты, экстремальные профессии.

### Введение

Специалисты, осуществляющие свою деятельность в экстремальных условиях (спасатели, пожарные, военнослужащие и др.), подвергаются воздействию неблагоприятных факторов, приводящих к повышенному риску возникновения химически, физически и биологически обусловленных повреждений и заболеваний, в том числе онкологических. Медико-статистические показатели заболеваемости, представленные В.И. Евдокимовым и соавт. (2018, 2019), выявили тенденции уве-

личения первичной заболеваемости офицеров Вооруженных сил России с новообразованиями (II класс по МКБ-10) и роста смертности от новообразований у офицеров Вооруженных сил и пожарных Государственной противопожарной службы России по сравнению с населением России. Уместно заметить, что эти данные были достоверно меньше, чем у населения России, в то же время, они свидетельствуют о низкой настороженности в отношении онкологических заболеваний среди специалистов экстремальных профессий [1].

---

Сомонова Оксана Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., Нац. мед. исслед. центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24), e-mail: somonova@mail.ru;

✉ Зыбина Наталья Николаевна – д-р биол. наук, зав. отд. лабораторной диагностики, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: zybinan@inbox.ru;

Филипенко Максим Леонидович – канд. биол. наук, зав. лаб. фармакогеномики, Ин-т хим. биологии и фундамент. медицины Сиб. отд-ния Рос. акад. наук (ИХБФМ СО РАН) (Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Акад. Лаврентьева, д. 8), e-mail: max@niboch.nsc.ru;

Стилиди Иван Сократович – д-р мед. наук проф., акад. РАН, директор, Нац. мед. исслед. центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24), e-mail: ronc@list.ru;

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук проф., акад. РАН, зав. лаб. клинич. биохимии, Нац. мед. исслед. центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24), e-mail: biochimia@yandex.ru

Так, регулярный контакт пожарных с канцерогенами – химическими продуктами горения повышает риск развития колоректального рака, рака легких, простаты, мочевого пузыря, почки [64]. Повышенный риск рака простаты был выявлен в когортном исследовании у пожарных и полицейских [60].

Важной характеристикой деятельности специалистов экстремального профиля является сменный характер труда, работа в ночное время, что приводит к нарушению циркадианных ритмов и десинхронозу. Повышенный риск развития рака легкого и простаты у лиц со сменным характером труда связывают с подавлением продукции мелатонина, основного маркера десинхроноза, который обладает способностью ингибитора злокачественного роста и онкостатика [49, 55].

Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями может быть связан с радиационным фактором. На основании анализа текущих и отдаленных медицинских радиологических последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проведенных сотрудниками Национального радиационно-эпидемиологического регистра в течение 30 лет, Российская научная комиссия по радиологической защите установила, что основными наблюдаемыми и ожидаемыми последствиями для здоровья ликвидаторов аварии были повышенная заболеваемость и смертность от лейкемии в первые десять лет после аварии (около 60 % над спонтанным уровнем) и 5% превышение над спонтанным уровнем онкологической заболеваемости.

Высокий риск развития злокачественных новообразований у лиц экстремальных профессий делает чрезвычайно актуальной проблему диагностики и лечения онкологических заболеваний и их тромботических осложнений в этой группе пациентов.

### **Роль нарушений системы гемостаза в развитии тромбозов при онкологических заболеваниях**

В 2018 г. в журнале «Тромбоз, гемостаз и реология» был опубликован протокол заседания Европейского парламента в Брюсселе «Спасение жизней путем повышения осведомленности о тромбозах, связанных с раком». На заседании были приведены сведения о существенном увеличении вероятности смерти у онкологических больных с тромбозом и недостаточной осведомленности пациентов о тромботическом риске [56]. Проведение подобного заседания на уровне

Европейского парламента свидетельствует о чрезвычайной актуальности диагностики и лечения тромботических осложнений, которые являются второй по значимости причиной смерти онкологических больных.

Убедительно доказано, что для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе – тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Эти осложнения ухудшают исход противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных с злокачественными новообразованиями [20, 50]. Современные исследования показали, что онкологическое заболевание повышает риск развития тромботических осложнений в 4–7 раз, а некоторые агрессивные опухоли – тромбозов в 40–60 раз. По данным ряда авторов, тромбоэмболия легочной артерии стала непосредственной причиной смерти в 10% наблюдений [58, 70].

В основе патогенеза венозного тромбоза лежит известная триада Р. Вирхова, описанная в 1859 г.: повреждение сосудистой стенки, замедление скорости кровотока и повышенная склонность крови к свертыванию. Развитие синдрома гиперкоагуляции основано на формировании дисбаланса между свертывающей и противосвертывающими системами крови.

Процесс свертывания крови представлен первичным (тромбоцитарным) и плазменным гемостазом. Первичный гемостаз обусловлен адгезией и активацией тромбоцитов вследствие повреждения сосуда. Плазменный гемостаз функционирует на основе системы факторов свертывания – белков и ферментов в неактивной форме. Последовательная активация факторов происходит вследствие реакций «ограниченного протеолиза» неактивных предшественников, так как большинство факторов – сериновые протеазы активируют и формируют каскад свертывания. Ключевой фактор и фермент этого каскада – тромбин, субстратом которого является фибриноген, а продуктом реакции – нерастворимый фибрин – основа сгустка крови. По современным представлениям, формирование сгустка происходит на поверхности поврежденного эндотелия и постепенно распространяется в просвет сосуда, вовлекая в процесс тромбоциты, другие клетки крови, белки. Инициатором внешнего пути активации свертывания является тканевый фактор, а внутренний путь начинается с контактной активации FXII. Сходятся

ся оба пути при формировании комплексов FIXa-FVIIIa и FXa-FVa, способствуя дальнейшей активации факторов свертывания на поверхности тромбоцитов и микрочастиц и распространению процесса в пространстве [26].

Регуляция и ограничение процесса коагуляции осуществляется противосвертывающими системами, в основе функционирования которых также лежит каскад реакций «ограниченного протеолиза» с последовательной активацией факторов из неактивных предшественников. Первичным активирующим фактором компонентов противосвертывающих систем является тромбин, основной продукт коагуляционного каскада, осуществляя регуляцию по принципу обратной связи.

Так, протеин С, протеолитический ингибитор FVa и FVIIIa, активируется тромбином в комплексе с тромбомодулином на поверхности эндотелия. В качестве кофактора этого процесса выступает протеин S.

Инактивация протеаз коагуляционного каскада осуществляется также ингибиторами, основным из которых является антитромбин. Гликозаминогликаны, например гепарин, находящиеся на поверхности эндотелиальных клеток, также обладают мощным антикоагулянтным потенциалом, инактивируя протеазы.

Существенное значение в регуляции свертывания крови имеет система фибринолиза. Роль фибринолиза заключается в расщеплении фибрина и растворении сгустка крови, образованного в результате активации факторов гемостаза. Основные компоненты системы фибринолиза, так же как и факторы каскада свертывания крови, – это сериновые протеазы, осуществляющие реакцию «ограниченного протеолиза» неактивных предшественников с образованием активных форм ферментов. Широкая специфичность плазмина, основного фермента фибринолиза, обуславливает его участие в различных патологических процессах, в том числе в опухолевом росте и метастазировании [7]. Активность фибринолиза регулируется как свойствами самого сгустка, так и ингибиторами, к которым относятся сериновые протеиназы – PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа), альфа1-антиплазмин и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI $\alpha$ ), название которого указывает на формирование фибринолиза основным прокоагулянтным фактором – тромбином [65].

Комплексный механизм нарушений в системе гемостаза при онкологических заболеваниях достаточно полно описан в литературе.

К причинам дисфункции свертывающей системы крови относят выход в кровоток большого количества биологически активных молекул, продуцируемых опухолью, использование химио- и гормонотерапии, венозный стаз, активацию факторов свертывания крови и тромбоцитов, снижение содержания компонентов естественной системы антикоагулянтов.

Из элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных с злокачественными новообразованиями.

Известно, что опухолевые клетки выделяют в кровоток высокоактивный тканевый фактор, несущий микрочастицы, раковый прокоагулянт, которые непосредственно взаимодействуют с компонентами гемостаза. Освобождение цитокинов (TNF, IL-1, VEGF и др.) из опухолевых клеток ведет к повышению прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и активации неоангиогенеза [30, 46]. Кроме того, в последние годы установлено, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), образующиеся из активированных нейтрофилов, принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [29]. Подопланин, или трансмембранный сиалогликопротеин, выделяемый опухолевыми клетками, вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов и связан с опухолевой прогрессией [48].

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают микрочастицы или микровезикулы тромбоцитов в качестве вероятных инициаторов тромботических процессов. Микрочастицы образуются путем «отшнуровывания» части клеточной мембраны практически всех типов клеток крови под влиянием факторов самых разных патологических процессов и циркулируют в крови в виде ограниченных мембраной везикул [5]. Длительное время микрочастицы рассматривали как инертные компоненты, но к настоящему времени накоплено уже довольно много данных, свидетельствующих об активном влиянии микрочастиц тромбоцитов на коагуляционный потенциал плазмы крови, в том числе и при злокачественных новообразованиях [66]. Некоторые данные свидетельствуют о корреляции общего количества тромбоцитов и тромбоцитарных микрочастиц с неблагоприятным течением и исходом онкологических заболеваний и могут даже выступать в качестве индикаторов метастазирования опухоли [10, 12, 34].

Одним из проявлений участия активированных тромбоцитов в тромбообразовании в последнее время рассматривают такое явление, как контракция (ретракция) сгустка [8]. Вследствие избыточной или, наоборот, недостаточной контракции сгусток может стать либо очень плотным с риском отрыва и эмболизации, либо рыхлым, перекрывая просвет сосуда. Корреляция степени контракции сгустка с тяжестью тромботических проявлений и риском развития легочной тромбоэмболии открывает перспективы появления еще одного параметра, характеризующего патогенез тромбообразования при различных патологических состояниях, в том числе онкологических.

Гиперкоагуляция при опухолевом процессе, спровоцированная высвобождением тканевого фактора и снижением потенциала эндогенной антикоагулянтной системы, может реализоваться тромбозом микрососудистого русла и стать основой для развития синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС-синдром) [6, 42].

Активация основных звеньев системы гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и неоангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и ДВС-синдрома. Современные исследования свидетельствуют о том, что существует тесная взаимосвязь между биологическими особенностями опухолей и риском развития венозных тромботических осложнений, а постоянная активация свертывания крови является показателем агрессивности опухолевого процесса и низкой выживаемости онкологических пациентов [18, 28].

Исследования системы гемостаза, проведенные нами более чем у 3500 больных с различными злокачественными новообразованиями, показали, что у 70–90% больных еще до начала лечения имеет место повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. У онкологических больных выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличено содержание фибрин-мономеров и концентрации D-димера – одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, уровня фактора Виллебранда. У онкологических больных установлено снижение уровня антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. При этом указанные изменения свидетель-

ствуют о развитии у онкологических пациентов еще до начала лечения гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдают при распространенных стадиях опухолевого процесса [14].

Опухолевые клетки обладают способностью активировать ферменты фибринолиза, приводя к его усилению. В результате ускоренного фибринолиза разрушается фибрин в окружении опухоли, что может способствовать метастазированию. В этой связи заслуживает внимания представление о взаимодействии опухолевых клеток и их маркеров с компонентами системы гемостаза и роли такого взаимодействия в патогенезе опухолевого процесса.

При онкологических заболеваниях может развиваться как гиперфибринолиз на ранних стадиях ДВС-синдрома, так и его замедление, диагностика которого представляет существенные трудности в связи с многочисленностью параметров его оценки и неоднозначностью интерпретации результатов. Глубокое подавление фибринолиза при хирургическом лечении онкологических заболеваний может происходить на поздней стадии ДВС-синдрома вследствие резкого дисбаланса прокоагулянтного и антикоагулянтного потенциалов [59]. При диагностике гиперфибринолиза важно различать первичный и вторичный гиперфибринолиз, так как от этого зависят терапевтические мероприятия.

Одним из факторов развития тромбозов являются генетические полиморфизмы факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови. Выявление полиморфизмов, свидетельствующих о высоком прокоагулянтном потенциале крови, не может рассматриваться как прямое указание на высокий риск тромботических событий. Реализация генетической предрасположенности к тромбозам во многом зависит от их сочетания с другими факторами тромбогенного риска [4].

Генетические факторы риска тромбоэмболий называют немодифицируемыми, и сегодня они все больше привлекают внимание исследователей в качестве дополнительных параметров для прогноза суммарного риска. Как и для большинства многофакторных заболеваний, можно выделить два типа генетических структурных вариантов, принимающих участие в формировании генетической компоненты риска развития заболевания.

Классическое менделевское наследование тромбоемболий вызывают редкие высокопенетрантные структурные варианты с потерей функции белка (LoF, loss-of-function variants) в генах системы гемостаза, среди которых основными являются гены, кодирующие антитромбин (SERPINC1), белок С (PROC) и S (PROS1) [33, 57]. Наличие таких мутаций увеличивает риск развития венозной тромбоемболии приблизительно в 10 раз. Традиционно считается, что эти типы мутаций редки. Однако суммарно они могут быть причиной значительного количества случаев тромбоемболий как наблюдаемых в семьях, так и идиопатических.

Другим типом генетических структурных вариантов, вовлеченных в формирование предрасположенности к венозному тромбоемболизму (ВТЭ), являются более частые варианты, имеющие низкую пенетрантность. Как правило, они также чаще локализируются в генах, имеющих прямое отношение к системе гемостаза. Функционально они проявляются в незначительных нарушениях баланса системы регуляции свертываемости крови, что, тем не менее, при определенных внешних условиях, накоплении большого количества «патологических» вариантов в индивидуальном геноме может приводить к развитию тромбозов, эмболий и ДВС-синдрома. В зависимости от количества и типа мутаций изучают значимость этих нарушений и определяют индивидуальную предрасположенность к ВТЭ.

Наиболее значимыми в формировании генетической предрасположенности к ВТЭ и относительно частыми структурными вариантами являются лейденская мутация 1691G->A (R506Q) в гене, кодирующем коагуляционный фактор V (F5), а также 20210G->A в гене, кодирующем протромбин (F2). Влияние указанных структурных вариантов на развитие ВТЭ наиболее хорошо исследовано, их определение используют в клинико-диагностических лабораториях.

Оценка протромбогенного генотипа у пациентов с онкологическими заболеваниями может существенно изменять тотальный риск тромбоемболий. Однако наблюдается недостаток хорошо спланированных исследований как для оценки вклада хорошо изученных при других заболеваниях лейденской мутации R506Q в гене FV (F5) и 20210G->A в гене F2, так и более слабо ассоциированных с ВТЭ мутаций, а также полигенных рисков.

Новые данные о вкладе генетики в формирование риска ВТЭ при онкологических забо-

леваниях необходимы для инициации и адекватного дизайна клинических исследований, направленных на разработку средств профилактики ВТЭ у данной категории пациентов.

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, поскольку длительная иммобилизация пациента и выброс тканевого тромбопластина в кровотоки при хирургическом иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови. По мнению ряда авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов/эмболий у больных с опухолями следует относить к категории высокой вероятности указанных осложнений, сопоставимых с риском при ортопедических вмешательствах. В ряде исследований показано, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [3, 43].

К настоящему времени представлено достаточно сообщений об увеличении тромбоемболических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии, а также таргетных препаратов, воздействующих на специфические молекулы в опухолевых клетках. Мета-анализ с включением более 9000 онкологических больных показал, что применение сунитиниба и сорафениба повышает риск развития артериальных тромбоемболических осложнений, а применение бевацизумаба – артериальных и венозных тромботических. Ежегодное число случаев возникновения венозных тромбоемболических осложнений у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10%. Риск развития венозных тромбоемболических осложнений может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиопрепаратов. Неблагоприятными, с точки зрения возможного развития тромбозов, представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [39, 67].

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения являются повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фиб-

ринолитической активности, естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности и, наконец, освобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными в процессе цитостатической терапии. Кроме того, применение иммуномодуляторов (талидомид и леналидомид) стимулирует выброс вторичных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1), что усугубляет гиперкоагуляцию [31, 51].

В настоящее время разрабатываются классификации факторов риска развития тромботических осложнений у онкологических больных (табл. 1).

Выделяют следующие факторы риска тромбозов: 1) связанные с развитием опухоли; 2) связанные с пациентом; 3) связанные с лечением [32, 62, 69]. Таким образом, онкологических больных относят к группе высокого риска развития тромботических осложнений. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной госпитализации онкологических больных, снижения эффективности и даже прекращения их лечения. Кроме того, уменьшение выживаемости пациентов с тромбозами связано с развитием смертельной тромбоэмболии легочной артерии, более агрессивным течением опухолевого процесса, ухудшением качества жизни больных [18, 28].

### Низкомолекулярные гепарины в онкологии

В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Международные конференции последних лет ре-

комендуют проведение антитромботической профилактики НМГ в послеоперационном периоде всем стационарным онкологическим больным при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Пациентам, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакокопии продолжительностью более 30 мин, рекомендуется проведение профилактики тромботических осложнений, минимум, 7–10 дней. Онкологическим больным с обширными хирургическими вмешательствами, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуют проведение антитромботической профилактики НМГ в послеоперационном периоде в течение 4 нед [22, 35, 38]. Продленная профилактика эффективно снижает число тромботических осложнений (на 60% по данным исследования ENOXACAN II) без увеличения риска геморрагических осложнений [24, 25].

Нами также изучено влияние НМГ (далтепарина натрия, надропарина кальция, эноксапарина натрия) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую химиотерапию. Больные получали НМГ за 2 ч до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевого лечения (1–21 день) и 1–2 дня после окончания каждого курса. Проведенные исследования показали, что противоопухолевая терапия активизирует систему гемостаза. На фоне значительной активации прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза отмечено резкое снижение антитромбиновой активности плазмы (антитром-

Таблица 1

Факторы, увеличивающие риск развития венозных тромбоэмболических осложнений или усугубляющие течение тромботического процесса

Связаны с опухолью	Локализация и гистологический тип опухоли Длительность заболевания Стадия Биомаркеры	Поджелудочная железа, желудок, яичники, легкие, почки, головной мозг, лимфома, миелома Более 3 мес с момента установления диагноза Поздняя Тканевый фактор, растворимый Р-селектин, D-димер, С-реактивный белок
Связаны с пациентом	Неспецифические  Специфические	Возраст более 40 лет, инфекции, ожирение, анемия, обезвоживание, венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе, семейный анамнез этих осложнений, состояние гиперкоагуляции, острое заболевание, заболевание легких, почек, длительная иммобилизация, курение Тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, госпитализация, приобретенная резистентность к протеину С
Связаны с лечением	Хирургические  Фармакологические  Катетер-ассоциированные	Лапаротомия или лапароскопия продолжительностью более 30 мин, большая операция на органах таза или брюшной полости Лучевая терапия Химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза Центральный, бедренный, периферический венозный катетер

бина III, протеина C) и компонентов фибринолиза (плазминогена). Применение НМГ на фоне каждого курса противоопухолевой терапии снижает активацию внутрисосудистого свертывания крови и частоту тромботических осложнений в 2–5 раз без увеличения риска геморрагических осложнений [16].

В настоящее время проведены единичные исследования по первичной профилактике тромботических осложнений у онкологических больных, получающих химиотерапию. В многоцентровом, плацебо контролируемом исследовании ProtecT (2009 г.) были обследованы 1166 амбулаторных больных с распространенными опухолями (рак молочной железы, яичников, головы и шеи, легких, желудочно-кишечного тракта),  $\frac{2}{3}$  из которых получали НМГ (0,4 мл фраксипарина) на фоне химиотерапии, максимально 4 мес. Показано, что фраксипарин на 50% снижает частоту симптоматических (клинически значимых) тромботических осложнений [19].

В последние годы разрабатывают различные модели оценки риска ВТЭ у амбулаторных онкологических больных, получающих химиотерапию. Примером может служить шкала Khorana, созданная в 2007 г., которая затем неоднократно уточнялась и совершенствовалась. Согласно этой шкале, выделены 5 клинических и лабораторных факторов риска развития тромбоза, которые необходимо оценивать до начала каждого нового режима химиотерапии: 1) локализация опухоли; 2) количество тромбоцитов; 3) количество лейкоцитов; 4) уровень гемоглобина; 5) индекс массы тела. При сумме баллов 3 и выше – высокий риск развития тромбоза. Далее были добавлены еще 2 фактора: sP-селектин и уровень D-димера. Необходимо дальнейшее подтверждение клинической значимости этой шкалы [37, 40].

Международные рекомендации не предполагают рутинную профилактику амбулаторным больным, получающим противоопухолевую химиотерапию, но обращают внимание на индивидуальный подход к оценке риска. В настоящее время антитромботическую профилактику рекомендуют только для больных с множественной миеломой, получающих талидомид или леналидомид в комбинации с химиотерапией или дексаметазоном [41].

Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии, антитромботическую профилактику рекомендуют стационарным больным, получающим системную химиотерапию, гормонотерапию и иммуномодулирующие препараты при наличии фак-

торов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска) [15].

### **Клинические рекомендации в отношении лечения тромбозов у онкологических больных**

Международные клинические [Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis-UK (2015 г.); American College of Clinical Pharmacy (ACCP, 2016 г.)] и Российские флебологические рекомендации (2015 г.) для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений у пациентов с онкологической патологией рекомендуют НМГ. При этом длительность лечения опухоль-ассоциированного тромбоза должна составлять 3–6 мес, до тех пор, пока больной получает активное противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромбозов [3, 22, 67]. В исследовании CLOT показано, что вероятность клинически выраженного рецидива проксимального тромбоза глубоких вен или тромбоемболии легочной артерии у онкологических больных, получавших низкомолекулярные гепарины (НМГ) (далтепарин), достоверно ниже (8%) по сравнению с последовательной терапией – далтепарин + антагонисты витамина К – 15,8% [44].

В 2014 г. мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований с включением 1908 онкологических больных с тромбозами показал, что длительная терапия НМГ по сравнению с антагонистами витамина К значительно снижает частоту рецидива ВТЭ – на 53% без увеличения риска кровотечений [52].

Согласно рекомендациям ACCP, для онкологических больных рекомендуют длительную монотерапию НМГ [22].

Нами обследованы 70 больных с острыми тромбозами и тромбоемболией легочной артерии, которые получали лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (до операции и в послеоперационном периоде, на фоне противоопухолевой лекарственной и лучевой терапии), и 40 практически здоровых доноров (контрольная группа).

В группе из 70 больных с тромбозами диагностировали: у 12 – рак яичников, у 8 – рак молочной железы, у 11 – рак сигмовидной кишки, у 6 – рак поперечно-ободочной кишки, у 10 – рак почки, у 14 – рак легкого, у 9 – рак желудка. Венозные тромбозы в анамнезе отмечены у 10 (14%) пациентов, варикозное расширение

Таблица 2

Влияние НМГ на систему гемостаза у онкологических больных с тромбозами ( $M \pm m$ )

Показатель	Исходные данные	Период лечения, сутки		
		5–6-е	14–15-е	20–21-е
Концентрация фибриногена, мг/дл	753 ± 28,0	540 ± 27,4	341 ± 21,2	395 ± 31,2
D-димер, мкг/мл	9,2 ± 0,4	4,5 ± 0,7	4,2 ± 0,8	2,1 ± 0,9
FM-тест, мкг/мл	46,9 ± 1,8	9,4 ± 2,0	5,3 ± 1,7	4,2 ± 0,8

ние вен нижних конечностей – у 6 (8%), хроническая венозная недостаточность – у 3 (4%).

Наиболее частой локализацией тромбоза были поверхностные и глубокие вены нижних конечностей – у 46 (65%) больных. Кроме того, тромбоз нижней полой вены выявлен у 11 пациентов, подключичных вен – у 10, локтевой вены – у 2. Тромбоэмболия легочной артерии развилась у 8 больных, которая у 7 из них сочеталась с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

У онкологических больных с острыми тромбозами и тромбоэмболией легочной артерии установлено укорочение активированного парциального тромбопластинового времени и резкое повышение концентрации фибриногена (в 1,5 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 2,6 раза по сравнению со здоровыми людьми).

Обращает на себя внимание существенное повышение ранних и поздних маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а именно, увеличение фибрин-мономеров в 10 раз, по данным теста для определения фибрин-мономеров (FM-тест), и уровня D-димера (до 9,2 мкг/мл – в 6 раз по сравнению с больными без тромбозов). Значительная активация внутрисосудистого свертывания крови сопровождалась снижением анти-тромбиновой активности плазмы: уровень анти-тромбина III у больных с тромбозами снижался в 1,6 раза по сравнению со здоровыми людьми. Следовательно, у онкологических больных с тромбозами по сравнению с больными без тромбозов имеет место выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови.

Пациенты получали лечебные дозы НМГ: эноксапарин натрия (клексан) – 150 МЕ/кг 1 раз в сутки или 100 МЕ/кг 2 раза в сутки; над-ропарин кальция (фраксипарин) – 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки.

Изучена система гемостаза у 70 онкологических больных с тромбозами на фоне лечения в течение 20–21-х суток (табл. 2). Во всех приведенных периодах выявлены достоверные различия по сравнению с показателями гемостаза до начала лечения.

У больных этой группы сохранялось укорочение активированного парциального тромбопластинового времени в период лечения в течение 5–6 дней, затем оно постепенно восстанавливалось до нормальных значений к 14-м суткам лечения. Концентрация фибриногена постепенно снижалась (к 5–6-м суткам в 1,4 раза). К 14–15-м суткам содержание фибриногена возвращалось к исходным значениям, соответствующим у здоровых доноров.

Период развития тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии сопровождался расходом антитромбина III и протеина С на инактивацию тромбина и других активированных факторов свертывания, в частности, фактора V и VIII. Сохранялся низкий уровень анти-тромбина III ( $p < 0,05$ ), который затем постепенно восстанавливался к 14-м суткам лечения антикоагулянтами. Содержание протеина С оставалось сниженным на фоне лечения в течение всего периода наблюдения.

При изучении маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования у больных этой группы выявлено достаточно быстрое снижение фибрин-мономера по данным теста для его определения (к 5–6-м суткам лечения он снизился в 5 раз). Концентрация D-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, у онкологических больных с тромбозами, получавших НМГ, сохранялась достаточно высокой до 14–15-х суток лечения, затем постепенно снижалась. Уровень фактора Виллебранда постепенно восстанавливался. По данным ультразвукового исследования, венозные тромбозы не определялись либо наступала реканализация просвета сосуда, ни в одном случае не развилась тромбоэмболия легочной артерии [15].

Таким образом, применение НМГ у онкологических больных с тромбозами снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и является эффективным и адекватным методом лечения тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии.

Однако в реальной клинической практике не все больные с злокачественными новообразованиями получают НМГ для лече-

ния тромбозов. Сложности применения НМГ и антагонистов витамина К ограничивают соблюдение клинических рекомендаций. Известно, что НМГ требуют инъекционного введения, необходим подбор дозы в зависимости от массы тела, возможен риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении. Антагонисты витамина К (АВК) имеют узкое терапевтическое окно, выраженные пищевые и лекарственные взаимодействия. Ретроспективный анализ базы данных с включением 52 911 человек показал, что 50% амбулаторных пациентов с опухоль-ассоциированным тромбозом получают варфарин, несмотря на рекомендации в отношении НМГ; 28% этих пациентов затем переключаются на другой антикоагулянт; 40% – НМГ, из которых впоследствии 44% пациентов – на другой антикоагулянт [39].

### **Пероральные антикоагулянты в онкологии**

В последние годы активно применяют пероральные препараты с узконаправленным механизмом действия и длительным терапевтическим эффектом – из группы прямых оральных антикоагулянтов или новые оральные антикоагулянты: прямой ингибитор II фактора (дабигатран) и ингибиторы Ха-фактора свертывания крови – ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации). По данным проспективного регистра GARFIELD-VTE (2017 г.), прямые оральные антикоагулянты назначают 25% онкологических больных [68]. Наиболее перспективными препаратами в этой группе считают высокоселективные ингибиторы Ха-фактора свертывания крови, в частности, ривароксабан (ксарелто). К настоящему времени проведено несколько больших рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения ривароксабана для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений, в том числе и у онкологических больных.

В исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE изучали ривароксабан для лечения симптомных тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [27, 53, 54]. Больные были рандомизированы в соотношении 1 : 1; часть из них получали ривароксабан (15 мг 2 раза в день в течение 3 нед, затем 20 мг 1 раз в день продолжительностью 3, 6 или 12 мес); пациенты другой группы получали так называемую стандартную терапию, которая включала эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в день

в течение 5 сут и более), затем непрямые антикоагулянты под контролем международного нормализованного отношения. В исследование были включены более 8 тыс. пациентов, в том числе и онкологические больные (n = 655). Изучение показало сопоставимую эффективность ривароксабана со стандартной терапией при снижении на 58% риска больших кровотечений.

В июле 2018 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного пилотного исследования III фазы Select-D [71], в котором проводили изучение ривароксабана и НМГ (далтепарина) для лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием. Результаты исследования показали, что в группе больных, получавших ривароксабан, частота рецидивов была ниже (4%), чем у пациентов, получавших далтепарин (11%). При этом наблюдали сопоставимую частоту больших кровотечений, но значительно больше их клинически значимых. Исследование HOKUSAI-VTE-CANCER, где изучали другой новый оральные антикоагулянты (эдоксабан) и далтепарин для лечения опухоль-ассоциированного тромбоза, продемонстрировало сопоставимую эффективность эдоксабана с далтепарином, но также большую частоту клинически значимых кровотечений, особенно у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей [45].

Результаты представленных исследований позволили ряду международных организаций, таких как Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза (ISTH-2018), Общество национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (NCCN-2018–19), ASCO-2019, рекомендовать ривароксабан в качестве одного из вариантов терапии у пациентов с опухоль-ассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией [22, 38, 61].

Ввиду сложности и многокомпонентности системы гемостаза коррекция нарушений представляет собой нетривиальную клиническую задачу. Многочисленные клинические исследования демонстрируют эффективность применения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии для профилактики тромботических осложнений у онкологических больных. По данным производителей новых антикоагулянтных препаратов и результатам клинических исследований, кон-

троль за проведением такой терапии не требуется [47]. Однако реальная клиническая практика свидетельствует о необходимости персонализированного подбора антикоагулянтной терапии ввиду особенностей метаболизма у пациентов. Индивидуальный подбор терапии обусловлен необходимостью поддержания баланса между эффективностью антитромботической терапии и риском геморрагических осложнений.

Особенное значение это обстоятельство приобретает при антикоагулянтной терапии онкологических пациентов, подвергающихся химио- и лучевой терапии, хирургическому лечению. Изменение образа жизни, снижение массы тела, метаболический и иммунный дисбаланс, нарушение функции печени могут стать основой либо недостаточной эффективности стандартной антикоагулянтной терапии, либо фактором риска геморрагических осложнений.

Известно, что риск кровотечений существенно возрастает при обширных онкологических операциях, в связи с чем особую роль играет контроль за состоянием свертывающей системы крови при прерывании и отмене антикоагулянтной терапии при хирургическом лечении онкологических больных, особенно из группы высокого риска [11].

Многообразие маркеров для оценки состояния системы свертывания крови стало препятствием для изучения гемостатического потенциала и его связи с клинической картиной заболевания только с использованием локальных тестов. Все чаще внимание специалистов привлекают так называемые «глобальные тесты», задачей которых стала оценка интегрального потенциала свертывающей системы к образованию сгустка. К таким тестам относятся тромбоэластография, генерации тромбина и тромбодинамики. Каждый из «глобальных тестов» обладает своими преимуществами и недостатками, их клиническое применение ограничено отсутствием стандартизации и достаточной доказательной базы в отношении предсказательной способности тромботических или геморрагических событий.

Тем не менее, данные многочисленных исследований свидетельствуют о высокой чувствительности теста тромбодинамики к протромботическим изменениям у пациентов с высоким риском ВТЭ к эффектам терапии нефракционированным гепарином, варфарином и НМГ [13]. По данным обзора А. Н. Баландиной и соавт. [2], тест тромбодинамики позволяет оценить состояние гиперкоагуляции

и риск развития тромбоза в послеоперационном периоде у пациентов с колоректальным раком. При этом данные теста тромбодинамики, свидетельствующие о тромботическом риске, опережают клиническое проявление тромбоза и повышение уровня D-димера при сепсисе. Неэффективность профилактической дозы НМГ в послеоперационном периоде также может быть выявлена по тесту тромбодинамики. Он также позволяет оценить риск кровотечения после хирургического лечения колоректального рака [17].

Другой «глобальный тест» – генерации тромбина также весьма эффективен для оценки гипо- и гиперкоагуляционных состояний, так как он дает возможность прямой оценки тромбинемии *in vitro* [9]. Преимуществом некоторых модификаций этого теста является возможность оценки состояния системы протеина С. Тест генерации тромбина обладает некоторой предсказательной способностью в отношении повторных тромботических событий, в том числе и при онкологических заболеваниях [6, 23].

Тромбоэластография в силу своей низкой чувствительности демонстрирует большой разброс данных в попытках использовать его в качестве маркера будущих тромботических событий. По данным разных авторов, этот метод позволяет оценить состояние гиперкоагуляции у больных раком простаты, молочной железы, легкого, колоректальным раком, особенно при метастазировании [6, 21, 63]. Несомненно, некоторые характеристики этого метода, такие как скорость получения результата, возможность анализа цельной крови и визуализация результата, делают его привлекательным для оценки состояния системы гемостаза при хирургическом лечении онкологических заболеваний.

### **Заключение**

На основании анализа современных клинических и лабораторных данных литературы и собственных наблюдений, следует отметить, что онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромбозов и нуждаются в профилактике и лечении адекватными дозами антикоагулянтов. Применение антикоагулянтов у больных снижает частоту тромбозов, уменьшает вероятность развития смертельной тромбоэмболии легочной артерии, что расширяет возможности противоопухолевого лечения, повышает качество и улучшает прогноз жизни онкологических пациентов.

## Литература

1. Алексанин С.С., Бобринев Е.В., Евдокимов В.И. [и др.]. Медико-статистические показатели смертности сотрудников Государственной противопожарной службы России (1996–2015 гг.) // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 4. С. 5–26. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-4-05-26.
2. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибeko А.М. [и др.]. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018. Т. 17, № 4. С. 114–126. DOI 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
3. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. [и др.]. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // Флебология. 2015. № 4–2. С. 3–52.
4. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Гемджян Э.Г. [и др.]. Опыт амбулаторного лечения больных с тромбозами и тромбофилиями // Терапевт. архив. 2013. Т. 85, № 12. С. 47–50.
5. Кубатиев А.А., Боровая Т.Г., Жуховицкий В.Г. [и др.]. Микрочастицы тромбоцитов: образование и свойства // Патогенез. 2017. Т. 15, № 2. С. 4–13.
6. Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза // Онкогематология. 2015. Т. 10, № 3. С. 73–89. DOI 10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91.
7. Литвинов Р.И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза // Казан. мед. журн. 2013. Т. 94, № 5. С. 711–718.
8. Литвинов Р.И., Пешкова А.Д. Контракция (ретракция) сгустков крови и тромбов: патогенетическое и клиническое значение // Альманах клинич. медицины. 2018. Т. 46, № 7. С. 662–671. DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671.
9. Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина – интегральный показатель состояния системы свертывания крови // Гематология и трансфузиология. 2010. Т. 55, № 2. С. 32–39.
10. Пантелеев М.А., Новичкова Г.А. Механизмы нарушений тромбоцитарного гемостаза при онкогематологических заболеваниях // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97, № 4. С. 181–186.
11. Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию: клинич. рекомендации. Красноярск, 2014. 75 р.
12. Полуэктова М.В., Скоропад В.Ю., Глебова С.Е. [и др.]. Тромбоцитозы как реальный фактор неблагоприятного прогноза у больных раком желудка // Материалы Первого междунар. форума онкологии и радиологии. М., 2018. С. 236–237.
13. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: учеб.-метод. рекомендации / под ред. А.М. Шулуто. М., 2015. 72 с.
14. Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И. [и др.]. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли // Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. М., 2019. Т. 9, № 3s2. С. 668–677.
15. Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Блиндарь В.Н. [и др.]. Лечение рак-ассоциированного тромбоза: от рекомендаций к реальной клинической практике // Современная онкология. 2019. Т. 21, № 1. С. 60–65.
16. Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Паяниди Ю.Г. [и др.]. Фраксипарин в профилактике тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических больных // Онкогинекология. 2018. Т. 27, № 3. С. 55–63.
17. Сошитова Н.П., Лобастов К.В., Деметьева Г.И. [и др.]. Недостаточная эффективность и безопасность стандартного алгоритма профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений, обусловленная индивидуальной реакцией системы гемостаза // Флебология. 2015. № 9. С. 50–57.
18. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer // Thromb. Res. 2010. Vol. 125, Suppl. 2. S17–20. DOI 10.1016/S0049-3848(10)70007-4.
19. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C. [et al.]. PROTECHT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10, N 10. P. 943–949. DOI 10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
20. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer // J. Thromb. Haemost. 2011. Vol. 9, Suppl. 1. P. 316–324. DOI 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x.
21. Akay O.M., Ustuner Z., Canturk Z. [et al.]. Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography // Med. Oncol. 2009. Vol. 26, N 3. P. 358–364. DOI 10.1007/s12032-008-9129-0.
22. Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A. [et al.]. Correction to Grade in: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest. 2016. Vol. 150, Iss. 4. P. 315–352. DOI 10.1016/j.chest.2015.11.26.

23. Ay C., Duncler D., Simanek R. [et al.]. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study // *J. Clin. Oncology*. 2011. Vol. 29, N 15. P. 2099–2103. DOI 10.1200/JCO.2010.32.8294.
24. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review // *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2005. Vol. 11, N 5. P. 392–397. DOI 10.1097/01.mcp.0000174233.55348.16.
25. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. [et al.]. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer // *N. Engl. J. Med*. 2002. Vol. 346, N 13. P. 975–980. DOI 10.1056/NEJMoa012385.
26. Bhagavan N.V., Chung-Fun Ha. *Essential of Medical Biochemistry. Biochemistry of Hemostasis*. 2011. Elsevier Inc., USA. P. 473–486.
27. Büller H.R., Prins M.Y., Lensin A.W.A. [et al.]. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med*. 2012. Vol. 366, N 14. P. 1287–1297. DOI 10.1056/NEJMoa1113572.
28. Cate H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis // *Pathophysiol. Haemost. Thromb*. 2007. Vol. 36, N 3/4. P. 122–130.
29. Cedervall J., Hamidi A., Olsson A.K. Platelets, NETs and cancer // *Thromb. Res*. 2018. Vol. 164, Suppl. 1. P. S48–52. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.049.
30. Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression // *Thromb. Res*. 2018. Vol. 164, Suppl. 1. P. S54–61. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.017.
31. Goodnough L.T., Saito H., Manni A. [et al.]. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with five-drug chemotherapy regimen: a study of 159 patients // *Cancer*. 1984. Vol. 54, N 7. P. 1264–1268.
32. Gran O.V., Braekhan S.K., Hansen J.B. Protrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer // *Thromb. Res*. 2018. Vol. 164, Suppl. 1. P. S12–18. DOI 10.1016/j.thromres.2017.12.025.
33. Griffin J.H., Evatt B., Zimmerman T. [et al.]. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease // *J. Clin. Invest*. 1981. Vol. 68, N 5. P. 1370–1373.
34. Helley D., Banu E., Bouziane A. [et al.]. Platelet microparticles: a potential predictive factor of survival in hormone-refractory prostate cancer patients treated with docetaxel-based chemotherapy // *Eur. Urol*. 2009. Vol. 56, N 3. P. 479–484. DOI 10.1016/j.eururo.2008.06.038.
35. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. [et al.]. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update // *J. Clin. Oncol*. 2019. Aug.5: JCO1901461. DOI 10.1200/JCO.19.01461.
36. Khorana A., Carrier M., Garcia D., Lee A.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016. Vol. 41, N 1. P. 81–91. DOI 10.1007/s11239-015-1313-4.
37. Khorana A.A., Francis C.W. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: appraising the first decade and developing the future // *Thromb. Res*. 2018. Vol. 164, Suppl. 1. P. S70–76. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.036.
38. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y. [et al.]. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH // *J. Thromb. Haemost*. 2018. Vol. 16, N 9. P. 1891–1894. DOI 10.1111./jth.14219 Epub 2018.
39. Khorana A.A., Yannicelli D., McCrae K.R. [et al.]. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? // *Thromb. Res*. 2016. Vol. 145. P. 51–53. DOI 10.1016/j.thromres.2016.07.013.
40. Kimpton M., Wells P.S., Carrier M. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism in high-risk ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: rationale and design of the AVERT trial // *Thromb. Res*. 2018. Vol. 164, Suppl. 1. P. S124–129. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.018.
41. Kuderer N.M., Lyman G.H. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // *Thromb. Res*. 2014. Vol. 133, Suppl. 2. P. S122–127. DOI 10.1016/S0049-3848(14)50021-7.
42. Langer F., Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor // *Haemostaseologie*. 2012. Vol. 32, N 2. P. 95–104. DOI 10.5482/ha-1160.
43. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer // *Thromb. Res*. 2010. Vol. 125, Suppl. 2. P. S8–11. DOI 10.1016/S0049-3848(10)70004-9.
44. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. [et al.]. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // *N. Engl. J. Med*. 2003. Vol. 349, N 2. P. 146–153. DOI 10.1056/NEJMoa025313.
45. Lee A.Y. Overview of VTE treatment in cancer according to clinical guidelines // *Thromb. Res*. 2018. Vol. 164, Suppl. 1. P. S162–167. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.002.

46. Magnus N., D'Asti E., Meehan B. [et al.]. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer // *Thromb. Res.* 2014. Vol. 133, Suppl. 2. P. S 1–9. DOI 10.1016/S0049-3848(14)50001-1.
47. Mani H., Hesse C., Stratmann G., Lindhoff-Last E. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106, N 1. P. 156–164. DOI 10.1160/TH10-10-0667.
48. Mir Seyed Nazari P., Riedl J., Pabinger I., Ay C. The role of pododlanin in cancer-associated thrombosis // *Thromb. Res.* 2018. Vol. 164, Suppl. 1. P. S34–39. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.020.
49. Mirick K.D., Bhatti P., Chu Chen [et al.]. Night Shift Work and Levels of 6-Sulfatoxymelatonin and Cortisol in Men // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013. Vol. 22, N 6. P. 1079–1087.
50. Ogren M., Bergqvist D., Wähländer K. [et al.]. Trousseau syndrome – what is the evidence? A population – based autopsy study // *Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 95, N 3. P. 541–545. DOI 10.1160/TH05-10-0694.
51. Otten H.M., Mathijssen J., ten Cate H. [et al.]. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon // *Arch. Inter. Med.* 2004. Vol. 164, N 2. P. 190–194. DOI 10.1001/archinte.164.2.190.
52. Piran S., Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a review // *Thromb. Res.* 2018. Vol. 164, Suppl. 1. P. S172–177. DOI 10.1016/j.thromres.2017.12.019.
53. Prins M.H., Lensing A.W., Brighton T.A. [et al.]. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEINDVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomized controlled trials // *Lancet Haematol.* 2014. Vol. 1, N 1. P. e37–46. DOI 10.1016/S2352-3026(14)70018-3.
54. Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R. [et al.]. Oral rivaroxaban versus standart therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies // *Thromb. J.* 2013. Vol. 11, N 1. P. 21. DOI 10.1186/1477-9560-11-21.
55. Reiter R.J., Tan D.X., Erren T.C. [et al.]. Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis // *Integr. Cancer Ther.* 2009. Vol. 8, N 4. P. 354–360. DOI 10.1177/1534735409352026.
56. Saving lives by increasing awareness of cancer-associated thrombosis. ETHA event of 16 october at the European Parliament in Brussels // *Tromboz, Gemostaz and Reologia.* 2018. Vol. 76, N 4. P. 3.
57. Schwarz H.P., Fischer M., Hopmeier P. [et al.]. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease // *Blood.* 1984. Vol. 64. P. 1297–1300.
58. Shaib W., Deng Y., Zilberman D. [et al.]. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients // *Anticancer Res.* 2010. Vol. 30, N 10. P. 4261–4264.
59. Slofstra S.H., Spek C.A., ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation // *Hematol. J.* 2003. Vol. 4. P. 295–302. DOI 10.1038/sj.thj.6200263.
60. Sritharan J., Pahwa M., Demers P.A. [et al.]. Prostate cancer in firefighting and police work: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies // *Environ. Health.* 2017. Vol. 16, N 1. P. 124–150. DOI 10.1186/s12940-017-0336-z.
61. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D. [et al.]. NCCN Guidelines Insights. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018 // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018. Vol. 16, N 11. P. 1289–1303. DOI 10.6004/jnccn.2018.0084.
62. Timp J.F., Braekhan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis // *Blood.* 2013. Vol. 122, N 10. P. 1712–1723. DOI 10.1182/blood-2013-04-460121.
63. Toukh M., Siemens D.R., Black A. [et al.]. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate cancer // *Thromb. Res.* 2014. Vol. 133, N 1. P. 88–95. DOI 10.1016/j.thromres.2013.10.007.
64. Tsai R.J., Luckhaupt S.E., Schumacher P. [et al.]. Risk of Cancer Among Firefighters in California, 1988–2007 // *Am. J. Ind. Med.* 2015. Vol. 58, N 7. P. 715–729. DOI 10.1002/ajim.22466.
65. Van De Craen B., Declerck P.J., Glis A. The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo // *Thromb. Res.* 2012. Vol. 130, N 4. P. 576–585. DOI 10.1016/j.thromres.2012.06.023.
66. Varon D., Hayon Y., Dashevsky O., Shai E. Involvement of platelet derived microparticles in tumor metastasis and tissue regeneration // *Thromb. Res.* 2012. Vol. 130, Suppl. 1. P. S98–99. DOI 10.1016/j.thromres.2012.08.289.
67. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. [et al.]. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis // *Brit. J. Haematol.* 2015. Vol. 170, N 5. P. 640–648. DOI 10.1111/bjh.13556.
68. Weitz J. [et al.]. Clinical characteristics and initial treatment of patients with CAT. Results from Garfield VTE registry. Poster PB460 presented at ISTH 2017.
69. Woodruff S., Lee A.Y., Carrier M. [et al.]. Low-Molecular-Weight Heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2019. Vol. 47, N 4. P. 495–504. DOI 10.1007/s11239-019-01833-w.

70. Wun T., White R.H. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism // Best. Pract. Res. Clin. Haematol. 2009. Vol. 22, N 1. P. 9–23. DOI 10.1016/j.beha.2008.12.001.

71. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. [et al.]. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D) // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36, N 20. P. 2017–2023. DOI 10.1200/JCO.2018.78.8034.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.  
Поступила 23.01.2020

**Участие авторов:** О.В. Сомонова – сбор первичных данных, составление первого варианта статьи; Н.Н. Зыбина – сбор первичных данных, оформление последнего варианта статьи, транслитерация списка литературы, составление реферата; М.Л. Филиппенко – сбор первичных данных, составление первичного варианта статьи; И.С. Стилиди – методология и дизайн исследования; Н.Е. Кушлинский – составление первого варианта статьи, методология и дизайн исследования, редактирование последнего варианта статьи.

**Для цитирования.** Сомонова О.В., Зыбина Н.Н., Филиппенко М.Л., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Профилактика и лечение тромбозов при онкологических заболеваниях у лиц экстремальных профессий // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2020. № 1. С. 47–63. DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-1-47-63

## Thrombosis prevention and treatment in oncology patients employed in hazardous occupations

Somonova O.V.<sup>1</sup>, Zybina N.N.<sup>2</sup>, Filipenko M.L.<sup>3</sup>, Stilidi I.S.<sup>1</sup>, Kushlinskii N.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia);  
<sup>2</sup> Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia);

<sup>3</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (8, Academica Lavrenteva Ave., Novosibirsk, 630090, Russia)

Oksana Vasilievna Somonova – Dr. Med. Sci., Lead Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia), e-mail: somonova@mail.ru;

✉ Natalia Nikolaevna Zybina – Dr. Biol. Sci. Prof., Head of the Laboratory Diagnostic Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: zyanan@inbox.ru;

Maxim Leonidovich Filipenko - Ph.D., Head of Pharmacogenomics Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICBFM SB RAS) (8, Academica Lavrenteva Ave., Novosibirsk, 630090, Russia), e-mail: max@niboch.nsc.ru;

Ivan Sokratovich Stilidi – Dr. Med. Sci. Prof., Member of the Russian Academy of Sciences, Director, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia), e-mail: ronc@list.ru;

Nikolay Evgenievich Kushlinskii – Dr. Med. Sci. Prof., Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (24 Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia); e-mail: biochimia@yandex.ru

### Abstract

**Relevance.** Neoplasms tend to increase among the firemen and military personnel, according to their medical and statistical indicators. People with hazardous occupation are at high risk of malignancies. Thus, the issues of diagnostics, prophylaxis and treatment of oncology diseases and their thrombotic complications are of essential importance for this category of patients.

**Intention.** To analyze the literature data on the role of hemostatic system disorders, possible ways of prophylaxis and treatment of thrombotic complications in case of oncology diseases.

**Results.** Thrombotic complications affect negatively the antineoplastic therapy outcomes and become one of the leading death causes. The thrombosis in oncology patients 30-fold increases death risk due to the fatal thromboembolism and more aggressive neoplastic process. Hemostasis system disorders are caused both by neoplasms and their treatment. Low molecular weight heparin (LMWH) is considered a basis for thromboembolism prevention in oncology patients. LMWH decreases effectively the venous thromboses after surgery and during chemotherapy. Direct oral anticoagulants are promising medications for oral administration; they are indicated for patients with tumor-associated thromboses in case of a low bleed risk and absence of drug interactions with system chemotherapy.

**Keywords:** neoplasms, cancer, oncology patients, thrombosis, low molecular weight heparin (LMWH), direct oral anticoagulants, hazardous occupations..

## References

1. Aleksanin S.S., Bobrinev E.V., Evdokimov V.I. [et al.]. Mediko-statisticheskie pokazateli smertnosti sotrudnikov Gosudarstvennoi protivopozharnoi sluzhby Rossii (1996–2015 gg.) [Medical and statistical indicators of mortality in employees of Russian State Fire Service (1996–2015)]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situation]. 2018. N 4. Pp. 5–26. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-4-5-26. (In Russ.)
2. Balandina A.N., Kol'tsova E.M., Shibeko A.M. [et al.]. Trombodinamika: novyi podkhod k diagnostike narushenii sistemy gemostaza [Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* [Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology]. 2018. Vol. 17, N 4. Pp. 114–126. DOI 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126. (In Russ.)
3. Bokeriya L.A. Zatevakhin I.I., Kirienko A.I. [et al.]. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications]. *Flebologiya* [Phlebology]. 2015. N 4-2. Pp. 3–52. (In Russ.)
4. Vasil'ev S.A., Vinogradov V.L., Gemdzhan E.G. [et al.]. Opyt ambulatornogo lecheniya bol'nykh s trombozami i trombofiliyami [Experience with outpatients treatment for thromboses and thrombophilias]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic Archives]. 2013. N 12. Pp. 47–50. (In Russ.)
5. Kubatiev A.A., Borovaya T.G., Zhukhovitskii V.G. [et al.]. Mikrochastitsy trombocitov: obrazovanie i svoystva [Platelet Microparticles: Formation and Properties]. *Patogenez* [Pathogenesis]. 2017. Vol. 15, N 2. Pp. 4–13. (In Russ.)
6. Lipets E.N., Ataullakhanov F.I., Pantelev M.A. Integral'nye laboratornye testy gemostaza v diagnostike giperkoagulyatsii i otsenke riska tromboza [Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment]. *Onkogematologiya* [Oncogematology]. 2015. Vol. 10, N 3. Pp. 73–89. DOI 10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91. (In Russ.)
7. Litvinov R.I. Molekulyarnye mekhanizmy i klinicheskoe znachenie fibrinoliza [Molecular mechanisms and clinical significance of fibrinolysis]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan medical journal]. 2013. Vol. 94, N 5. Pp. 711–718. (In Russ.)
8. Litvinov R.I., Peshkova A.D. Kontraktsiya (retraktsiya) sgustkov krovi i trombov: patogeneticheskoe i klinicheskoe znachenie [Contraction of blood clots and thrombi: pathogenic and clinic significance]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* [Almanac of clinical medicine]. 2018. Vol. 46, N 7. Pp. 662–671. DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671. (In Russ.)
9. Namestnikov Yu.A. Test generatsii trombina – integral'nyi pokazatel' sostoyaniya sistemy svertyvaniya krovi [Thrombin generation test – an integral indicator of the state of the blood coagulation system]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and transfusiology]. 2010. Vol. 55, N 2. Pp. 32–39. (In Russ.)
10. Pantelev M.A., Novichkova G.A. Mekhanizmy narushenii trombocitarnogo gemostaza pri onkogematologicheskikh zabolevaniyakh [The mechanisms of platelet hemostasis disorders in hematologic diseases]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Magazine them. G.N. Speransky]. 2018. Vol. 97, N 4. Pp. 181–186. (In Russ.)
11. Perioperatsionnoe vedenie bol'nykh, poluchayushchikh dlitel'nyuyu antitromboticheskuyu terapiyu [Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy]. Krasnoyarsk, 2014. 75 p. (In Russ.)
12. Poluektova M.V., Skoropad V.Yu., Glebova S.E. [et al.]. Trombocitozy kak real'nyi faktor neblagopriyatnogo prognoza u bol'nykh rakom zheludka [Thrombocytosis as a real factor of unfavorable prognosis in gastric cancer patients]. *Materialy Pervogo Mezhdunarodnogo Forumy onkologii i radiologii* [Proceedings of the First International Forum of Oncology and Radiology. Moscow. 2018. Pp. 236–237. (In Russ.)
13. Primenenie testa trombodinamiki dlya otsenki sostoyaniya sistemy gemostaza. Uchebno-metodicheskie rekomendatsii [The use of thrombodynamics test to assess the state of the hemostatic system. Educational and methodical recommendations]. Ed. A.M. Shulutko. Moscow. 2015. 72 p. (In Russ.)
14. Somonova O.V., Antukh E.A., Dolgushin B.I. [et al.]. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu tromboembolicheskikh oslozhnenii u onkologicheskikh bol'nykh. Zlokachestvennye opukholi [Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. Malignant tumors]. *Prakticheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii* [Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology]. Moscow. 2019. Vol. 9, N 3s2. Pp. 668–677. (In Russ.)
15. Somonova O.V., Elizarova A.L., Blindar' V.N., Dobrovol'skaya M.M., Nesterova Yu.A., Borisenko N.N., Korniyushenko U.A., Davydova T.V. Lechenie rak-assotsirovannogo tromboza: ot rekomendatsii k real'noi klinicheskoi praktike [Treatment of cancer-associated thrombosis: from recommendations to real clinical practice] *Sovremennaya onkologiya* [Modern Oncology]. 2019. Vol. 21, N 1. Pp. 60–65. DOI 10.26442/18151434.2019.1.190247. (In Russ.)
16. Somonova O.V., Elizarova A.L., Payanidi Yu.G. [et al.]. Fraksiparin v profilaktike tromboticheskikh oslozhnenii u onkoginekologicheskikh bol'nykh [Fraxiparin in the prevention of thrombotic complications in oncogynecological patients]. *Onkoginekologiya* [Oncogynecology]. 2018. Vol. 27, N 3. Pp. 55–63. (In Russ.)
17. Soshitova N.P., Lobastov K.V., Dement'eva G.I. [et al.]. Nedostatocchnaya effektivnost' i bezopasnost' standartnogo algoritma profilaktiki posleoperatsionnykh venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii, obuslovlennaya individual'noi reaktivnoy reatsiyey sistemy gemostaza [The lack of effectiveness and safety of the standard algorithm for the prevention of postoperative venous thromboembolic complications due to the individual reaction of the hemostatic system]. *Flebologiya* [Phlebology]. 2015. N 9. Pp. 50–57. (In Russ.)
18. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thromb. Res.* 2010. Vol. 125, Suppl. 2. Pp. S17–20. DOI 10.1016/S0049-3848(10)70007-4.
19. Agnelli G., Gussone G., Bianchini C. [et al.]. PROTECHT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10, N 10. Pp. 943–949. DOI 10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
20. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 9, Suppl. 1. Pp. 316–324. DOI 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x.
21. Akay O.M., Ustuner Z., Canturk Z. [et al.]. Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography. *Med. Oncol.* 2009. Vol. 26, N 3. Pp. 358–364. DOI 10.1007/s12032-008-9129-0.

22. Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A. [et al.]. Correction to Grade in: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016. Vol. 150, Iss. 4. Pp. 315–352. DOI 10.1016/j.chest.2015.11.26.
23. Ay C., Duncler D., Simanek R. [et al.]. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J. Clin. Oncology*. 2011. Vol. 29, N 15. Pp. 2099–2103. DOI 10.1200/JCO.2010.32.8294.
24. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005. Vol. 11, N 5. Pp. 392–397. DOI 10.1097/01.mcp.0000174233.55348.16.
25. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. [et al.]. ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346, N 13. Pp. 975–980. DOI 10.1056/NEJMoa012385.
26. Bhagavan N.V., Chung-Fun Ha. Essential of Medical Biochemistry. Biochemistry of Hemostasis. 2011. Elsevier Inc., USA. Pp. 473–486.
27. Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W.A. [et al.]. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, N 14. Pp. 1287–1297. DOI 10.1056/NEJMoa1113572.
28. Cate H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2007. Vol. 36, N 3-4. Pp. 122–130.
29. Cedervall J., Hamidi A., Olsson A.K. Platelets, NETs and cancer. *Thromb. Res.* 2018. Vol. 164, Suppl. 1. Pp. S48–52. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.049.
30. Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thromb. Res.* 2018. Vol. 164, Suppl. 1. Pp. S54–61. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.017.
31. Goodnough L.T., Saito H., Manni A. [et al.]. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with five-drug chemotherapy regimen: a study of 159 patients. *Cancer*. 1984. Vol. 54, N 7. Pp. 1264–1268.
32. Gran O.V., Braekhan S.K., Hansen J.B. Prothrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer. *Thromb. Res.* 2018. Vol. 164, Suppl. 1. Pp. S12–18. DOI 10.1016/j.thromres.2017.12.025.
33. Griffin J.H., Evatt B., Zimmerman T.S. [et al.]. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J. Clin. Invest.* 1981. Vol. 68, N 5. Pp. 1370–1373.
34. Helley D., Banu E., Bouziane A. [et al.]. Platelet microparticles: a potential predictive factor of survival in hormone-refractory prostate cancer patients treated with docetaxel-based chemotherapy. *Eur. Urol.* 2009. Vol. 56, N 3. P. 479–484. DOI 10.1016/j.eururo.2008.06.038.
35. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. [et al.]. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2019. Aug. 5. DOI 10.1200/JCO.19.01461.
36. Khorana A., Carrier M., Garcia D., Lee A.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016. Vol. 41, N 1. Pp. 81–91.
37. Khorana A.A., Francis C.W. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: appraising the first decade and developing the future. *Thromb. Res.* 2018. Vol. 164, Suppl. 1. Pp. S70–76. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.036.
38. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y. [et al.]. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2018. Vol. 16, N 9. Pp. 1891–1894. DOI 10.1111/jth.14219 Epub 2018.
39. Khorana A.A., Yannicelli D., McCrae K.R. [et al.]. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb. Res.* 2016. Vol. 145. Pp. 51–53. DOI 10.1016/j.thromres.2016.07.013.
40. Kimpton M., Wells P.S., Carrier M. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism in high-risk ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: rationale and design of the AVERT trial. *Thromb. Res.* 2018. Vol. 164, Suppl. 1. Pp. S124–129. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.018.
41. Kuderer N.M., Lyman G.H. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thromb. Res.* 2014. Vol. 133, Suppl. 2. Pp. S122–127. DOI 10.1016/S0049-3848(14)50021-7.
42. Langer F., Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Haemostaseologie*. 2012. Vol. 32, N 2. Pp. 95–104. DOI 10.5482/ha-1160.
43. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thromb. Res.* 2010. Vol. 125, Suppl. 2. Pp. S8–11. DOI 10.1016/S0049-3848(10)70004-9.
44. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. [et al.]. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349, N 2. Pp. 146–153. DOI 10.1056/NEJMoa025313.
45. Lee A.Y. Overview of VTE treatment in cancer according to clinical guidelines. *Thromb. Res.* 2018. Vol. 164, Suppl. 1. Pp. S162–167. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.002.
46. Magnus N., D’Asti E., Meehan B. [et al.]. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb. Res.* 2014. Vol. 133, Suppl. 2. Pp. S1–9. DOI 10.1016/S0049-3848(14)50001-1.
47. Mani H., Hesse C., Stratmann G., Lindhoff-Last E. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106, N 1. Pp. 156–164. DOI 10.1160/TH10-10-0667.
48. Mir Seyed Nazari P., Riedl J. [et al.]. The role of podoplanin in cancer-associated thrombosis. *Thromb. Res.* 2018. Vol. 164, Suppl. 1. Pp. S34–39. DOI 10.1016/j.thromres.2018.01.020.
49. Mirick K.D., Bhatti P., Chu Chen [et al.]. Night Shift Work and Levels of 6-Sulfatoxymelatonin and Cortisol in Men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013. Vol. 22, N 6. Pp. 1079–1087.
50. Ogren M., Bergqvist D., Wåhlander K. [et al.]. Trousseau syndrome – what is the evidence? A population – based autopsy study. *Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 95, N 3. Pp. 541–545.
51. Otten H.M., Mathijssen J., ten Cate H. [et al.]. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch. Inter. Med.* 2004. Vol. 164, N 2. Pp. 190–194. DOI 10.1160/TH05-10-0694.

52. Piran S., Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a review. *Thromb. Res.* 2018. Vol. 164, Suppl. 1. Pp. S172–177. DOI 10.1016/j.thromres.2017.12.019.
53. Prins M.H., Lensing A.W., Brighton T.A. [et al.]. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEINDVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomized controlled trials. *Lancet Haematol.* 2014. Vol. 1, N 1. Pp. e37–e46. DOI 10.1016/S2352-3026(14)70018-3.
54. Prins M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. [et al.]. Oral rivaroxaban versus standart therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb. J.* 2013. Vol. 11, N 1. Pp. 21. DOI 10.1186/1477-9560-11-21.
55. Reiter R.J., Tan D.X., Erren T.C. [et al.]. Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. *Integr. Cancer Ther.* 2009. Vol. 8, N 4. Pp. 354–360. DOI 10.1177/1534735409352026.
56. Saving lives by increasing awareness of cancer-associated thrombosis. ETHA event of 16 october at the European Parliament in Brussels. *Tromboz, Gemostaz and Reologia.* 2018. Vol. 76, N 4. Pp. 3.
57. Schwarz H.P., Fischer M., Hopmeier P. [et al.]. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood.* 1984. Vol. 64, Pp. 1297–1300.
58. Shaib W., Deng Y., Zilberman D. [et al.]. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res.* 2010. Vol. 30, N 10. Pp. 4261–4264.
59. Slofstra S.H., Spek C.A., ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol. J.* 2003. Vol. 4. Pp. 295–302. DOI 10.1038/sj.thj.6200263.
60. Sritharan J., Pahwa M., Demers P.A. [et al.]. Prostate cancer in firefighting and police work: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Environ. Health.* 2017. Vol. 16, N 1. Pp. 124–150. DOI 10.1186/s12940-017-0336-z.
61. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D. [et al.]. NCCN Guidelines Insights. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018. Vol. 16, N 11. Pp. 1289–1303. DOI 10.6004/jnccn.2018.0084.
62. Timp J.F., Braekhan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013. Vol. 122, N 10. Pp. 1712–1723. DOI 10.1182/blood-2013-04-460121.
63. Toukh M., Siemens D.R., Black A. [et al.]. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate cancer. *Thromb. Res.* 2014. Vol. 133, N 1. Pp. 88–95. DOI 10.1016/j.thromres.2013.10.007.
64. Tsai R.J., Luckhaupt S.E., Schumacher P. [et al.]. Risk of Cancer Among Firefighters in California, 1988–2007. *Am. J. Ind. Med.* 2015. Vol. 58, N 7. Pp. 715–729. DOI 10.1002/ajim.22466.
65. Van De Craen B., Declerck P.J., Glis A. The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo. *Thromb. Res.* 2012. Vol. 130, N 4. Pp. 576–585. DOI 10.1016/j.thromres.2012.06.023.
66. Varon D., Hayon Y., Dashevsky O., Shai E. Involvement of platelet derived microparticles in tumor metastasis and tissue regeneration. *Thromb. Res.* 2012. Vol. 130, Suppl. 1. Pp. S98–99. DOI 10.1016/j.thromres.2012.08.289.
67. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. [et al.]. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Brit. J. Haematol.* 2015. Vol. 170, N 5. Pp. 640–648. DOI 10.1111/bjh.13556.
68. Weitz J. [et al.]. Clinical characteristics and initial treatment of patients with CAT. Results from Garfield VTE registry. Poster PB 460 presented at ISTH 2017.
69. Woodruff S., Lee A.Y., Carrier M. [et al.]. Low-Molecular-Weight Heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2019. Vol. 47, N 4. Pp. 495–504. DOI 10.1007/s11239-019-01833-w.
70. Wun T., White R.H. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* 2009. Vol. 22, N 1. Pp. 9–23. DOI 10.1016/j.beha.2008.12.001.
71. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. [et al.]. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36, N 20. Pp. 2017–2023. DOI 10.1200/JCO.2018.78.8034.

Received 23.01.2020

**For citing:** Somonova O.V., Zybina N.N., Filippenko M.L., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E. Profilaktika i lechenie trombozov pri onkologicheskikh zabolevaniyakh u lits ekstremal'nykh professii. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskije problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh.* 2020. N 1. Pp. 47–63. (In Russ.)

Somonova O.V., Zybina N.N., Filippenko M.L., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E. Thrombosis prevention and treatment in oncology patients employed in hazardous occupations. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2020. N 1. Pp. 47–63. DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-1-47-63