

© Л. И. Дворецкий, 2019  
УДК 616.37 006.6 (470.063)  
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14097>  
ISSN – 2073-8137УДК: 616-006

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ТРОМБОФИЛИИ. ОТ ТРУССО ДО НАШИХ ДНЕЙ

Л. И. Дворецкий

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия

## PARANEOPLASTIC THROMBOPHILIAS. FROM TROUSSEAU TO PRESENT DAYS

Dvoretzky L. I.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia

Венозные тромбозы различной локализации у больных злокачественными опухолями (паранеопластические тромбозы), описанные впервые А. Труссо, являются важной проблемой клинической медицины. В ряде случаев венозные тромбозы могут быть первой манифестацией злокачественной опухоли. Приводятся данные об эпидемиологии, механизмах развития, клиническом и прогностическом значении венозных тромбозов у больных злокачественными опухолями. Подчеркивается необходимость тщательного исследования больных с наличием идиопатических венозных тромбозов с целью выявления опухолевого процесса.

*Ключевые слова:* венозные тромбозы, венозный тромбоэмболизм, злокачественные опухоли, паранеопластическая тромбозия

Venous thrombosis of various localization in patients with malignant tumors described for the first time by A. Trousseau, is an important problem of clinical medicine (paraneoplastic thrombophilia). In some cases, venous thrombosis can be the first manifestation of a malignant tumor. Data on the epidemiology, developmental mechanisms, clinical and prognostic significance of venous thrombosis in patients with malignant tumors are given. The need for a thorough study of patients with the presence of idiopathic venous thrombosis in order to identify the tumor process is emphasized.

*Keywords:* venous thrombosis, venous thromboembolism, malignant tumors, paraneoplastic thrombophilia

**Для цитирования:** Дворецкий Л. И. ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ТРОМБОФИЛИИ. ОТ ТРУССО ДО НАШИХ ДНЕЙ. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019;14(2):385-390. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14097>

**For citation:** Dvoretzky L. I. PARANEOPLASTIC THROMBOPHILIAS. FROM TROUSSEAU TO PRESENT DAYS. *Medical News of North Caucasus.* 2019;14(2):385-390. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14097> (In Russ.)

АВК – антивитамин К  
ВТЭМ – венозный тромбоэмболизм  
ДИ – доверительный интервал  
ИАП – ингибитор активатора плазминогена  
НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки  
НГ – нефракционированный гепарин  
НМГ – низкомолекулярные гепарины  
ОШ – отношение шансов  
ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография

РП – раковый прокоагулянт  
ТАП – тканевой активатор плазминогена  
ТМ – тромбомодулин  
ТФ – тканевой фактор  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
УАП – урокиназный активатор плазминогена  
ФНО – фактор некроза опухоли

**В** одной из своих лекций, ставших историческим достоянием клинической медицины и озвученной как «Phlegmasia Alba Dolens», знаменитый французский клиницист Арман Труссо (Armand Trousseau) высказал мысль о связи между необъяснимыми (идиопатическими) венозными тромбозами и наличием злокачественных опухолей. В качестве иллюстрации А. Труссо представил и обсудил несколько случаев подобной клинической ассоциации [1].

**История вопроса и эволюция идей А. Труссо**

Из лекции А. Труссо: «... Долгое время меня поражало, как часто у опухолевых больных наблюдаются болезненные отеки верхних и нижних конечностей,

независимо от локализации опухоли. Такое частое совпадение тромботических процессов с явными признаками опухоли вызывало у меня вопрос, не существует ли связь между причиной и событием и не является ли phlegmasia следствием раковой кахексии... Со временем мне пришлось наблюдать другие случаи болезненных отеков среди больных, у которых на аутопсии я обнаруживал висцеральный рак, не проявлявшийся при жизни другими признаками, и у которых кахексия никак не была связана с туберкулезом, хлорозом и послеродовым периодом у женщин». Обращает внимание, что среди причин вышеупомянутых «болезненных отеков» А. Труссо упомянул туберкулез, хлороз (старое обозначение

железодефицитной анемии у молодых) и патологические процессы в послеродовом периоде у женщин. Примечательно, что термин «Phlegmasia alba dolens» в переводе с латинского означает «послеродовый тромбоз флебит глубоких вен таза и бедренных вен – сильное отечное опухание нижней конечности с резкими болями во всей ноге и восковой бледностью кожи, особенно резко выраженное на бедре» [2]. С современных акушерских позиций данная патология представляет одно из проявлений «послеродовых тромбофилий» хорошо изученных в наше время и обративших на себя внимание французского клинициста еще в XIX веке. В своей лекции А. Труссо обратил внимание на важную клиническую особенность, заключающуюся в том, что рецидивирующие тромботические эпизоды, в частности мигрирующие тромбозы, нередко являются первыми симптомами имеющейся у больного злокачественной опухоли и значительно опережают клинические проявления новообразования. Кроме того, тромбозы в подобных ситуациях характеризуются слабо выраженной воспалительной реакцией и часто осложняются тромбозом легочной артерии (ТЭЛА).

Клиническая практика в дальнейшем не только подтвердила идеи французского ученого, но позволила продвинуться в понимании патогенеза, клинических особенностей, прогностического значения ассоциации тромбозов с опухолями, в тактике ведения данной категории пациентов [3, 4]. Лишь 70 лет спустя после сообщений А. Труссо английские врачи подтвердили связь между развитием тромбоза и наличием у больного злокачественной опухоли [5]. А вскоре на секционном материале было показано частое сочетание венозных тромбозов с раком тела или хвоста поджелудочной железы [6]. Позднее, в одном из первых когортных исследований [7] установлено, что у 9 % больных с идиопатическим тромбозом обнаруживались злокачественные опухоли, среди которых наиболее часто встречался рак поджелудочной железы. Год спустя опубликованы результаты аутопсии 157 больных раком поджелудочной железы с наличием венозных тромбозов [8]. В дальнейшем во многих исследованиях было показано, что венозные тромбозы у онкологических больных часто осложняются ТЭЛА, на что указывал и сам А. Труссо [9]. Сочетание венозных тромбозов с ТЭЛА стали обозначать термином «венозный тромбоз» (ВТЭМ).

Сегодня можно утверждать, что именно французским клиницистом были заложены концепция и основы патогенеза паранеопластической тромбофилии, одного из наиболее частых паранеопластических синдромов, интегрирующей различные клинические дисциплины (хирургия, онкология, коагулология, ангиология и др.). Богатый практический опыт и интуиция французского клинициста не обманули его в конце жизни и позволили определить зловещую природу обнаруженного им у самого себя тромбоза левой нижней конечности. 1 января 1867 года мэтр сообщил своему студенту: «*Питер, я пропал. Флебит, который появился сегодня ночью, не вызывает у меня сомнений о природе заболевания*». По иронии судьбы А. Труссо действительно предопределил прогноз своего заболевания и через несколько месяцев скончался от рака желудка.

#### **Эпидемиология ВТЭМ у больных злокачественными опухолями**

Эпидемиологические исследования у больных злокачественными опухолями с развитием ВТЭМ показали [10]:

- повышенную частоту впервые диагностированного рака спустя 6–12 месяцев после первого эпизода ВТЭМ;

- повышенный риск развития ВТЭМ у всех опухолевых пациентов, в том числе у больных, подвергнутых хирургическим операциям, превышающий частоту эпизодов ВТЭМ среди неопухолевых больных в 4–7 и 2 раза соответственно;

- двукратное повышение риска повторных эпизодов ВТЭМ в течение трех месяцев после первого эпизода у опухолевых больных, леченных гепарином и антагонистами витамина К, по сравнению с неопухолевыми больными.

Через 2–3 года после впервые развившегося идиопатического ВТЭМ у 7,5 % больных диагностируются злокачественные опухоли, в то время как среди больных с известной причиной ТЭЛА опухолевый процесс выявляется в 1,6 % случаев [11]. Случаи ВТЭМ регистрировались у больных злокачественными новообразованиями в 6 раз чаще по сравнению с неопухолевыми пациентами, причем у 20 % больных с опухолями ВТЭМ диагностировалась впервые [12]. При диагностике опухоли в момент или вскоре после ВТЭМ чаще выявлялся распространенный опухолевый процесс по сравнению с контрольной группой без ВТЭМ (44 и 35 % соответственно), а выживаемость больных в течение года составляла 12 и 36 % соответственно. Кроме того, если опухоль диагностировалась в течение 12 месяцев после тромботического события выживаемость больных составляла 38 и 47 % соответственно [13]. Среди 147 пациентов, госпитализированных в течение года в клинику Израиля по поводу ВТЭМ, у 63 (43 %) диагностировался рак, причем в большинстве случаев (63 %) в далеко зашедшей стадии. Наиболее частой локализацией опухолевого процесса были рак легкого (16 %), молочной железы (14 %), кишечника (11 %), поджелудочной железы (10 %). У 12 % больных наблюдались тромбозы верхних конечностей. При наличии ТЭЛА обращали внимание более высокие показатели D-димера по сравнению с лицами без опухоли [14].

Клинические наблюдения А. Труссо о частом развитии венозных тромбозов, в частности мигрирующих тромбозов, у больных со скрыто протекающими опухолями, верифицированными при дальнейшем обследовании больных, послужили поводом ассоциировать подобные клинические ситуации с именем французского клинициста. В названии публикаций по данной проблеме стал фигурировать термин «синдром Труссо» [15].

Со временем наметилась тенденция более широкой трактовки синдрома Труссо с включением в это понятие не только классических случаев ВТЭМ в качестве первой манифестации скрыто протекающих злокачественных опухолей. Синдромом Труссо у опухолевых больных стали обозначать все клинически значимые случаи мигрирующих тромбозов, артериальных и венозных тромбозов, ТЭЛА, небактериальных тромбозов, тромботической микроангиопатии и даже парадоксальных кровотечений [16]. Эволюция термина с течением времени обусловлена развитием ангиологии и коагулологии, расширением диагностических возможностей при выявлении тромботических и опухолевых процессов. Вместе с тем более оправданным следует считать употребление этого эпонима в ситуациях, когда эпизоды ВТЭМ предшествуют клинической манифестации злокачественной опухоли, то есть именно в тех случаях идиопатических тромбозов, которые были

впервые описаны у опухолевых больных. Однако в таких случаях синдром Труссо оказывается ретро-спективным диагнозом, который может правомочно фигурировать лишь с момента верификации злокачественной опухоли.

#### **Механизмы паранеопластической тромбофилии**

Как и любое клиническое событие, тромбозы у опухолевых больных представляют многофакторный процесс и могут быть связаны с наличием самой опухоли, с проводимым лечением (хирургическое вмешательство, химиотерапия и др.), с особенностями пациента (возраст, коморбидность, лечение и др.) [17]. Наибольший интерес представляют механизмы непосредственного влияния злокачественной опухоли на развитие ВТЭМ у данной категории пациентов. Особенно это касается случаев, когда опухоль клинически не проявляется, больные не получают лечения и при этом исключены другие причины и факторы риска тромбозов. Именно на такие случаи обратил внимание А. Труссо, назвав их идиопатическими и высказав предположение о том, что «...при раке кровь находится в особом состоянии, предрасполагающем к самопроизвольной коагуляции даже в отсутствии признаков воспаления». А. Труссо первым постулировал патогенетическую связь между опухолевым процессом и тромбозами. Лишь через 100 лет мысль Труссо об «особом состоянии крови при раке» была подтверждена на современном уровне лабораторных исследований. Так, в 1977 году были опубликованы результаты исследования 182 больных злокачественными опухолями с наличием у них лабораторных признаков ДВС-синдрома [18]. При этом у 62 % регистрировался по крайней мере один эпизод поверхностного тромбоза, у 41 % – кровотечения, у 25 % – артериальная эмболия и у 23 % – тромбоз эндокардита. Основываясь на этих наблюдениях, «синдром Труссо» был уточнен как более сложный паранеопластический синдром с системной активацией коагуляции и различными клиническими проявлениями.

В настоящее время установлено, что в основе паранеопластической тромбофилии лежит активация коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена свертывания крови, что обусловлено:

- 1) нарушением структурной целостности и функциональной стабильности сосудистого эндотелия опухолевыми клетками и цитокинами;
- 2) активацией тромбоцитов опухолевыми клетками, приводящей к их повышенной адгезии и агрегации;
- 3) синтезом опухолевыми клетками прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза;
- 4) прокоагулянтной активностью опухоль-ассоциированных макрофагов и моноцитов периферической крови [19].

**Тканевой фактор.** Опухолевые клетки экспрессируют так называемый тканевой фактор (ТФ), являющийся прокоагулянтом, активирующим каскад свертывания, начиная с активации VII фактора с последующим запуском внешнего пути коагуляции [16, 20]. ТФ экспрессируется не только клетками опухоли, но и поступает в кровь из субклеточных мембранных везикул – плазматических микрочастиц, обогащенных прокоагулянтными фосфолипидами и несущих на поверхности ТФ. У больных раком желудка, кишечника, молочной железы обнаруживается повышенное содержание тромбоцитарных ТФ-несущих микрочастиц [21, 22, 23]. Однако участвуют ли они непосредственно в патогенезе тромботических осложнений или

просто присутствуют при системной гиперкоагуляции и воспалении – не ясно [24].

**Раковый прокоагулянт (РП),** секретлируемый опухолевыми клетками и отсутствующий в нормальных клетках, напрямую активирует X-фактор. Повышенный уровень РП выявляется у больных с различными злокачественными опухолями [25, 26]. Активация X-фактора может происходить и неэнзиматическим путем под влиянием муцина, продуцируемого клетками аденокарциномы желудка и поджелудочной железы [27]. При этом индикатором продукции муцина опухолевыми клетками является маркер С125 [28]. Дополнительные молекулярные механизмы, с помощью которых опухолевые клетки могут способствовать развитию тромбоза, включают сверхэкспрессию циклооксигеназы-2 и ингибитора активатора плазминогена-1 [29, 30].

**Цитокины.** Активированные в ответ на опухолевый процесс макрофаги и эндотелиальные клетки усиливают продукцию провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО), интерлейкинов 1, 6, 8 и других активных молекул, которые, в свою очередь, индуцируют экспрессию ТФ на поверхности клеток [31, 32]. Вышеуказанные цитокины, а также сосудистый фактор роста эндотелия (VEGF) взаимодействуют с эндотелием и активируют его прокоагулянтные свойства [33].

**Взаимодействие опухолевых клеток** с клетками крови (моноциты, тромбоциты), тканевыми клетками (макрофаги), эндотелиальными клетками, индуцируя высвобождение ТФ – повышение количества активированных моноцитов/макрофагов в кровотоке рядом с опухолью, экспрессирующих ТФ на своей поверхности как часть иммунного ответа на опухоль и/или как ответ на секрецию продуктов опухоли.

**Нейтрофильные внеклеточные ловушки.** Установлено участие нейтрофильных гранулоцитов в процессе тромбообразования у опухолевых больных благодаря формированию так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), представляющих собой нити ДНК с адсорбированными на них факторами гранул нейтрофилов. Процесс формирования НВЛ происходит под влиянием секретлируемых цитокинов (воспаление, инфекция, опухоли и др.) и является не только функцией, альтернативной фагоцитозу, но и усиливает активность прокоагулянтов, активацию тромбоцитов наряду со снижением активности ингибиторов прокоагулянтов [34].

**Активаторы и ингибиторы фибринолиза.** Патогенез тромботических осложнений у опухолевых больных связан не только с активацией прокоагулянтов, но и с угнетением «антикоагулянтного» звена гемостаза: урокиназного активатора плазминогена (УАП), тканевого активатора плазминогена (ТАП), ингибитора активатора плазминогена (ИАП). При этом происходит уменьшение секреции эндотелиальной клеткой ТАП и экспрессии тромбомодулина (ТМ) – мембранного белка, активно тормозящего процесс свертывания. Кроме того, сами опухолевые клетки экспрессируют ТАП и ИАП. Наряду со снижением активности ТАП у больных раком [35] имеются данные о повышении уровня ИАП [36], а также о снижении уровня антитромбина III и о резистентности к активированному протеину С, что обеспечивает физиологическую антитромботическую активность, внося вклад в развитие тромботических процессов. Дисбаланс между активаторами и ингибиторами активатора плазминогена имеет важное значение в состоянии системы гемостаза с склонностью к тромбозам или геморрагиям и в прогрессировании самого опухолевого процесса [37].



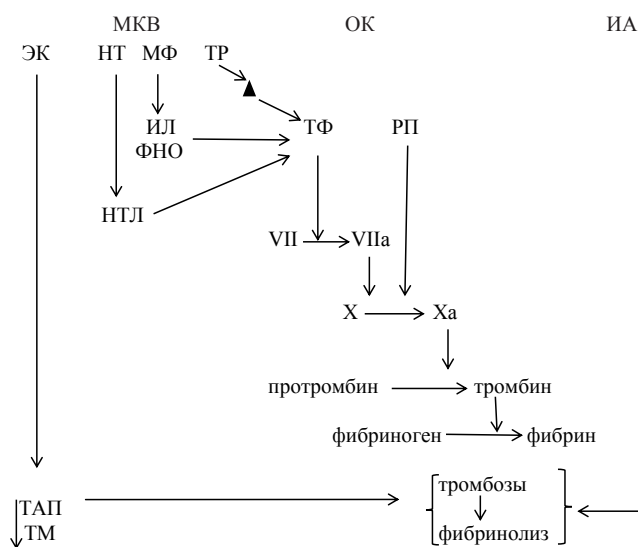


Рис. Схема патогенеза тромботических процессов при злокачественных опухолях: ОК – опухолевая клетка, МКВ – межклеточное взаимодействие, ЭК – эндотелиальная клетка, МФ – макрофаги, ТР – тромбоциты, НТ – нейтрофилы, НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки, ТФ – тканевой фактор, ФНО – фактор некроза опухоли, ИЛ – интерлейкины, РП – раковый прокоагулянт, ТАП – тканевой активатор плазминогена, ТМ – тромбомодулин, ИАП – ингибитор активатора плазминогена, ▲ – микрочастицы, VII – седьмой фактор свертывания, VIIa – седьмой фактор свертывания активированный, X – десятый фактор свертывания, Xa – десятый фактор свертывания активированный

### Скрининг злокачественных опухолей у больных с идиопатическим ВТЭМ

Реальность скрытого опухолевого процесса у больных идиопатическим ВТЭМ ставит перед клиницистами вопрос об оправданности и необходимости проведения тщательного обследования таких пациентов в расчете на более раннюю диагностику опухоли.

В серии многочисленных исследований оценивалась клиническая целесообразность и экономическая оправданность скрининговых обследований больных с идиопатическим ВТЭМ. Обсуждение этого вопроса и результаты наблюдений привели к неоднозначным рекомендациям. Одни исследователи считают вполне достаточным рутинное обследование больных (общеклиническое, рутинные лабораторные тесты, рентгенологическое исследование грудной клетки) [38]. Согласно другим рекомендациям следует использовать более широкий диагностический поиск с использованием КТ, УЗИ, опухолевых маркеров [39]. Расширенный диагностический поиск злокачественной опухоли у больных с необъяснимыми тромбозами способствовал выявлению опухоли в более ранние сроки по сравнению с группой, в которой проводился ограниченный диагностический поиск, однако смертность в обеих группах, по данным двухлетнего наблюдения, оказалась приблизительно одинаковой [40]. В другом исследовании было показано преимущество «скрининговой стратегии» с использованием КТ органов брюшной полости и малого таза у больных с идиопатическим ВТЭМ. В то же время такие дополнительные диагностические методы, как маммография и цитологический анализ мокроты, не давали дополнительных преимуществ в раннем выявлении опухолевого процесса [41]. Рабочая группа по гемо-

стазу Немецкого общества гематологов и онкологов рекомендует следовать программам расширенного обследования больных с идиопатическими ВТЭМ с использованием эндоскопических методов и компьютерной томографии [42].

По данным кохрановского обзора, расширенное обследование с использованием ПЭТ/КТ с целью выявления опухолевого процесса у больных с идиопатическим ВТЭМ способствовало более ранней диагностике опухоли при меньшем распространении опухолевого процесса по сравнению с группой пациентов, обследованных без проведения ПЭТ/КТ. Подчеркивается необходимость дальнейших хорошо спланированных рандомизированных исследований для обоснования экономической целесообразности подобного скрининга [43].

Заслуживает внимания метаанализ, охватывающий 10 исследований, включающих 2316 больных с эпизодами ВТЭМ. По данным 12-месячного мониторинга, злокачественные опухоли после эпизодов ВТЭМ выявлялись у 5,2 % больных (у одного из 20 пациентов в год), причем диагностировались чаще у больных старше 50 лет. Эффективность выявления опухолей была выше в случаях расширенного диагностического поиска по сравнению с ограниченным [44]. В качестве недостатков метаанализа можно указать на различия в клиническом статусе больных, в подходах к расширенному диагностическому поиску, а также отсутствие длительного наблюдения. Доказанное преимущество расширенного обследования больных с идиопатическим ВТЭМ в выявлении опухолей делает необходимым дальнейший анализ катамнеза (продолжительность, качество жизни и др.) после верификации опухолевого процесса.

### Ведение опухолевых больных с ВТЭМ

Ассоциация ВТЭМ и злокачественной опухоли требует от врача решения не только диагностических задач (выявление скрыто протекающего опухолевого процесса), но и выработки тактики ведения.

Тромботические процессы у больных злокачественными опухолями являются второй причиной смерти и значительно чаще рецидивируют по сравнению с неопухолевыми больными (20 и 6,8 % соответственно) [45, 46]. Поэтому наличие ВТЭМ у больных с верифицированным опухолевым процессом является абсолютным показанием к назначению антикоагулянтной терапии. Более того, обсуждается вопрос о первичной профилактике тромбозов у больных злокачественными опухолями [47]. Между тем только 5 % стационарных больных злокачественными опухолями получают профилактическую антикоагулянтную терапию [48].

Показано снижение частоты ВТЭМ у онкологических больных, получающих профилактическую антикоагулянтную терапию фондапаринуксом или дальтепарином [49, 50]. Ведение онкологических больных с развитием ВТЭМ включает низкомолекулярные гепарины (НМГ), нефракционированный гепарин (НГ) и фондапаринукс. НМГ является предпочтительнее обычного НГ, так как не требует лабораторного мониторинга. Кроме того, по данным рандомизированных контролируемых исследований, отмечено снижение летальности через 3 месяца лечения НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином без увеличения риска кровотечений [51].

При выявлении ВТЭМ у опухолевого больного рекомендуется назначение НМГ в течение 3 месяцев после верификации острого эпизода, что по-

зволяет снизить частоту рецидивирующих тромбозов [52]. При недоступности НМГ допускается назначение антивитаминов К (АВК). Однако эффективность АВК ниже, причем риск рецидивирующих тромбозов у больных ВТЭМ на фоне злокачественных опухолей в 3 раза выше, несмотря на терапевтический уровень МНО по сравнению с неопухолевыми пациентами.

Что касается использования новых оральных антикоагулянтов у онкологических больных с эпизодами ВТЭМ, то, по данным рандомизированных клинических исследований, не выявлено различия в сравнительной частоте тромбозов и геморрагических осложнений в группах больных, получавших новые оральные антикоагулянты (дабигатран или ривароксабан) и НМГ или АВК [53, 54].

### Литература/References

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Clinique Medicale d'Hotel-Dieu de Paris. Paris: JB Balliere et Fils. 1865;3:654-812.
2. Арнаутов Г. Д. Медицинская терминология на пяти языках. Медицина и физкультура. София, 1966. [Arnautov G. D. Meditsinskaya terminologiya na pyati yazykakh. Meditsina i fizkul'tura. Sofiya, 1966. (In Russ)].
3. Chaturvedi S., Sidana S., Elson R., Khorana A. A., McCrae K. R. Symptomatic and incidental venous thromboembolic disease are both associated with mortality in patients with prostate cancer. *PLoSOne*. 2014;9:e94048. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094048>
4. Dammacco F., Vacca A., Procaccio P., Ria R., Marech I., Racanelli V. Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a single center of internal medicine. *Clin. Exp. Med.* 2013;13:85-97. <https://doi.org/10.1007/s10238-013-0230-0>
5. James T., Matheson N. Thrombophlebitis in cancer. *Practitioner*. 1935;34:683-684.
6. Sproul E. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am. J. Cancer*. 1938;34:566-585.
7. Ackerman R., Estes J. Prognosis in idiopathic thrombophlebitis. *Ann. Intern. Med.* 1951;34:902-910. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-34-4-902>
8. Thompson C., Rodgers R. Analysis of the autopsy records of 157 cases of carcinoma of the pancreas with particular reference to the incidence of thromboembolism. *Am. J. Med. Sci.* 1952;223:469.
9. Gore J., Appelbaum J., Green H., Dexter L., Dalen J. Occult Cancer in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Ann. Intern. Med.* 1982;96(5):556-560. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-96-5-556>
10. Rickles F., Levine M. N. Epidemiology of Thrombosis in Cancer. *Acta Haematol.* 2001;106:6-12. <https://doi.org/10.1159/000046583>
11. Monreal M., Fernandez-Llamazares J., Perandreu J., Urrutia A., Sahuquillo J. C., Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb. Haemost.* 1997;78:1316-1318.
12. Geerts W., Bergqvist D., Pineo G., Heit J., Samama C. [et al.]. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:381S-453S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0656>
13. Sørensen H., Mellekjaer L., Olsen J., Baron J. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1846-1850. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012213432504>
14. Kolomansky A., Hoffman R., Sarig G., Brenner B., Haim N. Prospective evaluation of patients hospitalized with venous thromboembolism: comparison between cancer and non-cancer patients. *Isr. Med. Assoc. J.* 2006;8(12):848-852.
15. Khorana A. A. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J. Thromb. Haemost.* 2003;1: 2463-2465.
16. Воробьев А. В., Макацария А. Д., Бреннер Б. Синдром Труссо: забытое прошлое или актуальное настоящее? *Акушерство и гинекология*. 2018;2:27-34. [Vorobev A. V., Makatsariya A. D., Brenner B. Trousseau's syndrome: a forgotten past or a current present? *Akusherstvo i ginekologiya. - Obstetrics and Gynecology*. 2018;2:27-34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565>
17. Ikushima S., Ono R., Fukuda K., Sakayori M., Awano N., Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016;46(3):204-208. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyv165>
18. Sack G., Levin J., Bell W. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiological, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56(1):1-37.
19. Davila M., Robles-Carrillo L., Unruh D., Huo Q., Gardiner C. [et al.]. Microparticle association and heterogeneity of tumor-derived tissue factor in plasma: is it important for coagulation activation? *Thromb. Haemost.* 2014;12:186-196. <https://doi.org/10.1111/jth.12475>
20. Kocaticir B., Versteeg H. Tissue factor isoforms in cancer and coagulation: may the best isoform win. *Thromb. Res.* 2012;129:69-75. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(12\)70020-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(12)70020-8)
21. Toth B., Liebhardt S., Steinig K., Ditsch N., Rank A. [et al.]. Platelet-derived microparticles and coagulation activation in breast cancer patients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008;100(4):663-669. <https://doi.org/10.1160/TH07-10-0602>
22. Hron G., Kollars M., Weber H., Sagaster V., Quehenberger P. [et al.]. Tissue factor positive microparticles: cellular origin and association with coagulation activation in patients with colorectal cancer. *Thrombosis and Haemostasis*. 2007;97(1):119-123.
23. Kim H., Song K., Park Y., Kang Y., Lee Y. [et al.]. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. *European Journal of Cancer*. 2003;39(2):184-191.
24. Geddings J., Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013;122:1873-1880. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460139>
25. Jozwik M., Szajda S., Skrzydlewski Z., Jozwik M., Sulkowski S. The activity of cancer procoagulant in cases of uterine leiomyomas. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2005;26(4):407-410.
26. Kazmierczak M., Lewandowski K., Wojtukiewicz M., Turowiecka Z., Kołacz E. [et al.]. Cancer procoagulant in patients with adenocarcinomas. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2005;6(8):543-547. <https://doi.org/10.1097/01.mbc.0000188413.32859.b2>
27. Bick R. Cancer-associated thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:109-111. <https://doi.org/10.1056/NEJMp030086>
28. Jovin T., Boosupalli V., Zivkovic S., Wechsler L., Gebel J. High titers of CA125 may be associated with recurrent ischemic strokes in patients with cancer. *Neurology*. 2005;64:1944-1945. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163850.07976.63>
29. Claussen C., Rausch A. V., Spath B. Clinical significance of hemostatic activation markers in women with suspected ovarian cancer. *Oncol. Res. Treat.* 2014;37:669.
30. Lo L., Valentine H., Harrison J., Hayes S., Welch I. [et al.]. Tissue factor expression in the metaplasia-adenoma-carcinoma sequence of gastric cancer in a European population. *Br. J. Cancer*. 2012;107:1125-1130. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.363>
31. Demers M., Wagner D. D. NETosis: a new factor in tumor progression and cancer-associated thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014;40:277-283. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370765>
32. Thaler I., Ay C., Mackman N., Metz-Schimmerl S., Stift J. [et al.]. Microparticle-associated tissue factor activity in patients with pancreatic cancer: correlation with clinicopathological features. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013;43:277-285. <https://doi.org/10.1111/eci.12042>
33. Kemik O., Sumer A., Kemik A., Hasirci I., Purisa S. [et al.]. The relationship among acute-phase response proteins, cytokines and hormones in cachectic patients with colon

- cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2010;8:85. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-8-85>
34. Demers M., Krause D., Schatzberg D., Martinod K., Voorhees J. [et al.]. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012;109:13076-13081. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200419109>
  35. Baluka D., Urbanek T., Lekstan A., Swietochowska E., Wiaderkiewicz [et al.]. The role of the tissue plasminogen activator as a prognostic and differentiation factor in patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2016;67(1); 93-101.
  36. Пржедецкий Ю. В., Франциянц Е. М., Комарова Е. Ф., Позднякова В. В., Шарай Е. А. Ингибитор активатора плазминогена PAI-1 в опухолевой и перифокальной тканях базальноклеточного рака кожи. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;5:140. [Przhedetsky Yu. V., Frantsiyants E. M., Komarova E. F., Pozdnyakova V. V., Sharay E. A. Plasminogen activator inhibitor PAI-1 in tumor and perifocal tissues of basal cell carcinoma of the skin. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. – *International Journal of Experimental Education*. 2015;5:140. (In Russ.)].
  37. Kwaan H., Keer H. Fibrinolysis and cancer. *Semin. Thromb. Haemost.* 1990;16:230-235. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1002674>
  38. Buller H., ten Cate J. Primary venous thromboembolism and cancer screening. *N. Engl. J. Med.* 1998;338:1221-1222. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804233381709>
  39. Prandoni P., Piccioli A. Thrombosis as a harbinger of cancer. *Curr. Opin. Hematol.* 2006;13:362-365. <https://doi.org/10.1097/01.moh.0000239709.47921.04>
  40. Piccioli A., Lensing A., Prins M., Falanga A., Scannapieco G [et al.]. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* 2004;2: 884-889. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00720.x>
  41. Di Nisio M., Otten H., Piccioli A., Lensing A., Prandoni P. [et al.]. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3:2391-2396. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01606.x>
  42. Matzdorff A., Riess H., Bergmann F., Bisping G., Koschmieder S. [et al.]. Cancer Screening in Patients with Idiopathic Venous Thromboembolism – a Position Paper of the German Society of Hematology and Oncology Working Group on Hemostasis. *Oncol. Res. Treat.* 2015;38:454-458. <https://doi.org/10.1159/000437451>
  43. Robertson L., Yeoh S., Stansby G., Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;23(8):CD010837. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010837.pub3>
  44. van Es N., Le Gal G., Otten H. Hans-Martin, Hans-Martin Robin Ph., Piccioli A. [et al.]. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann. Intern. Med.* 2017;167(6):410-417. <https://doi.org/10.7326/M17-0868>
  45. Prandoni P., Lensing A., Piccioli A., Bernardi E., Simioni P. [et al.]. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>
  46. Douketis J., Crowther M., Foster G., Ginsberg J. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am. J. Med.* 2001;110:515.
  47. Lyman G., Khorana A., Kuderer N., Lee A., Arcelus J. [et al.]. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:2189-2204. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.1118>
  48. Kakkar A., Levine M., Pinedo H., Wolff R., Wong J. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the frontline survey. *Oncologist*. 2003;8:381-388.
  49. Cohen A., Davidson B., Gallus A., Lassen M., Prins M. [et al.]. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325-329. <https://doi.org/10.1136/bmj.38733.466748.7C>
  50. Leizorovicz A., Cohen A., Turpie A., Olsson C., Vaitkus P., Goldhaber S. On behalf of the prevent Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebocontrolled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874-879. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24>
  51. Akl E., Vasireddi S., Gunukula S., Barba M., Sperati F. [et al.]. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;6:CD006649. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006649.pub3>
  52. Streiff M., Bockenstedt P. L., Cataland S. R., Chesney C., Eby C. [et al.]. Venous thromboembolic disease. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2013;11:1402-1429.
  53. Schulman S., Kearon C., Kakkar A., Mismetti P., Schellong S. [et al.]. On behalf of the RE-COVER study group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:2342-2352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>
  54. Bauersachs R., Berkowitz S., Brenner B., Buller H., Decousus H. [et al.]. On behalf of the EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:2499-2510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>

### Сведения об авторе

Дворецкий Леонид Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2; тел.: 89166764545; e-mail: dvoretski@mail.ru