

© О. И. Филиппова, В. В. Колосков, 2017
УДК [616-005.6-08:615.273.53]:616-06

О. И. Филиппова, В. В. Колосков

РИСКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ

Кафедра трансфузиологии (зав. — д-р мед. наук доц. А. В. Колосков), ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: тромбоз, тромбофилия, факторы риска, хирургия

O. I. Filippova, A. V. Koloskov

Risks of development of thrombotic complications in surgery

Department of transfusiology, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University

Key words: thrombosis, thrombophilia, risk factors, surgery

Тромботические осложнения у пациентов в хирургическом стационаре относятся к числу наиболее опасных, в связи с чем проблема профилактики тромбозов остается актуальной. В хирургии задача эффективной профилактики венозных тромбозов затруднена необходимостью учитывать также риск геморрагических осложнений, в связи с чем поиск желаемого баланса всегда сопряжен с трудностями стратификации риска тромбоза, с одной стороны, и риском развития кровотечения — с другой. В этой работе проводится обзор литературы о наиболее широко обсуждаемых факторах риска и механизмах развития тромботических осложнений.

На сегодняшний день в качестве возможных предикторов тромботических событий описано множество факторов, наиболее обсуждаемые из них: семейный анамнез венозных и(или) артериальных тромбозов, гомозиготная мутация гена фактора V (A506G — Лейден), протромбина (G20210A), дефицит антитромбина III, протеина C и(или) S, высокий уровень факторов VII, VIII, IX, XI, фактора Виллебранда, волчаночный антикоагулянт, гипергомоцистеинемия, высокий уровень C-реактивного протеина, интерлейкина-8, не-0 группа крови, операция, травма, иммобилизация, осложненная беременность и послеродовый период, катетеризация центральной вены, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ, хронические заболевания почек, инфекционные заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, солидные опухоли, миелопролиферативные заболевания, прием комбинированных пероральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия, ожирение, курение, возраст, пол.

Не все из перечисленных факторов риска имеют одинаковое прогностическое значение. Если наличие личного или наследственного анамнеза венозных тромбозов является очень значимым фактором развития у пациента тромботических событий, то данные по некоторым другим факторам

риска весьма противоречивы. Например, влияние гендерного фактора на риск тромбозов учитывается в нескольких схемах прогнозирования. Однако одни авторы [27] к факторам риска тромбоза отнесли мужской пол, а другие [22] — женский. Так, шкала CHA₂DS₂VASC для определения риска тромботических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий предусматривает выявление таких факторов риска, как сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия, сахарный диабет, возраст старше 65 лет, транзиторная ишемическая атака, инсульт, тромбоз в анамнезе, сосудистые заболевания и женский пол [22]. В. Nemeth и соавт. [27] предложили для малоподвижных пациентов с иммобилизованными гипсовыми повязками нижними конечностями клиническую модель, сопряженную с высокой тромботической опасностью. В данной модели в качестве значимых факторов риска являлись: мужской пол, возраст старше 35 лет, злокачественные новообразования в течение последних 5 лет, индекс массы тела 25 и более, семейный анамнез венозных тромбозов [27].

J. Hippisley-Cox, C. Coupland [17] разработали алгоритм для прогнозирования риска венозных тромбозов в общей популяции, включив в схему стратификации 15 факторов: пол, возраст, индекс массы тела, курение, варикозное расширение вен, застойная сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, наличие злокачественных новообразований, хроническая обструктивная болезнь легких, воспалительные заболевания кишечника, госпитализация в последние 6 мес, назначение антипсихотических препаратов, прием пероральных контрацептивов, тамоксифена и заместительная гормональная терапия.

Алгоритм прогнозирования риска тромбозов у пациентов с онкологическими заболеваниями предлагает учитывать локализацию опухоли, индекс массы тела, терапию эритропоезином, содержание гемоглобина более 100 г/л, лейкоцитов более $11 \times 10^9/\text{л}$ [20]. У пациентов с рак-

индуцированным тромбозом учитывалась прогностическая значимость таких биомаркёров, как фрагменты 1+2 протромбина, фибринопептида А, тромбин-антитромбинового комплекса, плазмин-антиплазминового комплекса, D-димера, фактора VIII [6], к сожалению, ни один из данных показателей не может выступать в роле абсолютного предиктора тромбоэмболических осложнений.

Результаты многочисленных исследований, направленных на изучение роли генетического фактора в патогенезе артериальных и венозных тромбозов, позволили выделить в отдельную группу пациентов с непреходящими факторами риска тромбоэмболических событий — наследственными тромбофилиями.

Под термином «наследственная (гематогенная) тромбофилия» понимают патологическое состояние, проявляющееся венозным и(или) артериальным тромбозом различной локализации, и(или) тромбоэмболиями в бассейне легочной артерии, и(или) других сосудов, и(или) ишемическими (тромботическими) инфарктами органов (легких, миокарда, головного мозга, печени и других), развивающееся в сравнительно молодом возрасте (моложе 40–50 лет) без видимых провоцирующих причин, не связанных с атеросклеротическим поражением сосудов.

В настоящее время большинство исследователей относят к наследственным тромбофилиям гомозиготную мутацию генов фактора V (A506G — Лейден) и фактора II (G20210A), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С и протеина S. Данные исследований последних лет демонстрируют, что выявление гетерозиготной мутации A506G в гене фактора V и мутации G20210A в гене фактора II не является абсолютным предиктором развития тромботического события и не может быть эквивалентно понятию «наследственная (гематогенная) тромбофилия» [7, 8]. Как показали недавние исследования [3], наличие гетерозиготной мутации в гене фактора V (A506G) и гетерозиготной мутации в гене фактора II (G20210A) не исключает наличие у индивидуума геморрагического диатеза, обозначаемого как болезнь Виллебранда.

В более ранних исследованиях обсуждалась протромботическая роль полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR, ответственного за синтез фермента метилентетрагидрофолатредуктазы [7]. Однако, как показали исследования, носительство мутаций C677T и A1298C в гене MTHFR представляет собой часто встречающееся явление. Высокая частота встречаемости этих мутаций в гене MTHFR у клинически здоровых людей не позволяет рассматривать её как предиктор тромботических событий [4].

С конституциональными особенностями фонового состояния свертывающей системы крови связывают фактор риска развития тромбоза, обозначаемый как «группа крови не-0», поскольку у данных индивидуумов содержание плазменного фактора Виллебранда и фактора VIII выше по сравнению с таковыми у людей с группой крови 0 [33].

Преходящие факторы риска венозных тромбозов в связи с высокой частотой встречаемости играют важную роль в выборе стратегии тромботической профилактики у хирургических пациентов. Так, острые инфекции сопровождаются повышением риска развития венозных тромбоэмболических осложнений в 2 раза и более [34]. Риск тромбоэмболических осложнений максимален в первые 2 нед после начала инфекционного процесса и постепенно уменьшается в дальнейшем. Выявлено, что связь между развитием тромбозов и инфекцией, вызванной грамположительными бактериями, более выражена, чем между тромботическими событиями и

инфекционным воспалением, ассоциированным с грамотрицательной микрофлорой [28].

При инфекционном воспалении воздействие медиаторов воспаления, свободных радикалов, протеолитических ферментов может привести к повреждению сосудистой стенки, инициации свертывания крови, венозному стазу [10]. Повреждение стенки сосуда при остром воспалении сопровождается десквамацией эндотелия и обнажением субэндотелиальных белков, что инициирует адгезию и агрегацию тромбоцитов с формированием тромбоцитарного тромба, а освобождение тканевого тромбопластина активирует плазменный каскад свертывания крови [1]. Бактериальные токсины, иммунные комплексы, антитела также индуцируют процессы адгезии, агрегации тромбоцитов, высвобождение биогенных аминов, тромбоцитарных факторов свертывания крови, происходит вторичная активация коагуляционного гемостаза. Провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α и др.) повышают экспрессию тканевого фактора на эндотелиальных клетках, моноцитах и макрофагах, что ведет к активации коагуляции и последующей генерации тромбина [21].

Гистамины, IL-8, IL-6, TNF α приводят к выбросу крупных мультимеров фактора Виллебранда из телец Вейбеля—Паладе эндотелиальных клеток, обладающих высокой тромбогенной активностью. Обычно мультимеры фактора Виллебранда с большой молекулярной массой расщепляются металлопротеиназой ADAMTS 13 на более мелкие полимеры с менее выраженной тромбогенностью. При воспалении этот процесс может подавляться ИЛ-6 [8].

Широко обсуждается роль микрочастиц в развитии тромбоза [9, 12, 15]. Микрочастицы образуются из мембран многих клеток, включая эндотелиальные клетки, тромбоциты, а также моноциты/макрофаги [9]. При воспалении их количество значительно увеличивается. Микрочастицы имеют на своей поверхности фосфатидилсерин и богаты тканевым фактором. Их прокоагулянтный эффект объясняют тем, что фосфатидилсерин способствует превращению протромбина в тромбин, а также наличием тканевого фактора [15].

При воспалении, наряду с активацией свертывания, происходит значительное подавление активности естественных антикоагулянтов: тромбомодулина, антитромбина, гепариноподобных молекул [12, 28]. В норме тромбомодулин связывает тромбин и образующийся комплекс тромбомодулин-тромбин активирует протеин С. Под действием комплекса тромбин-тромбомодулин активацию протеина С усиливает эндотелиальный рецептор протеина С (EPCR). Активированный протеин С, в свою очередь, является ингибитором активных форм факторов V и VIII. Протеин S также является эндогенным активатором плазминогена. Обычно активация протеина С происходит примерно пропорционально концентрации тромбина. При воспалении происходит снижение концентрации тромбомодулина и EPCR под действием медиаторов воспаления и, соответственно, уменьшается образование активированного протеина С (APC) [12]. Кроме того, при острых воспалительных процессах происходит потребление и(или) инактивация антитромбина III. При сепсисе активность антитромбина III снижается (менее 50%) [28]. Уменьшение концентрации APC, антитромбина, гепарина приводит к снижению антикоагулянтной активности системы гемостаза.

Интенсивная терапия воспаления нередко требует обеспечения надежного венозного доступа путем катетеризации центральных вен. Частота тромботических осложнений при

этой процедуре может варьировать в очень широком диапазоне — от 2 до 26 % пациентов. Важную роль играет метод катетеризации, размеры, состав и длительность нахождения катетера в вене. Тромбозы возникают реже при использовании мягких и более гибких катетеров, в меньшей степени повреждающих эндотелиальную выстилку сосуда. Катетеризация подключичной вены реже осложняется тромбозами по сравнению с катетеризацией яремной и бедренной вен [31]. Некоторые патогенные микроорганизмы вследствие их способности формировать биопленки на поверхности медицинских изделий являются одной из причин катетер-ассоциированных тромбозов [24].

Оперативные вмешательства в области костей таза и нижних конечностей сопряжены с длительной иммобилизацией, приводящей к ограничению и замедлению кровотока в конечностях в условиях отсутствия нормальной работы мышечно-венозных механизмов, в норме активизирующих венозный кровоток. Это резко повышает риск тромбозов. Кроме того, у хирургических больных риск венозного тромбоза зависит от обширности и продолжительности оперативного вмешательства. Обширные операции сопровождаются выбросом «стрессовых» гормонов и активацией системы гемостаза [5]. Чрезмерная активация симпатической нервной системы, вызванная операционным стрессом, приводит к нарушению тонуса и эластичности сосудов, их проницаемости, микроциркуляторным расстройствам, снижению интенсивности периферического кровотока. Регионарный ангиоспазм, повышение содержания кортизола, катехоламинов, кортикотропина способствуют активации системы гемостаза [2]. Активация симпатической нервной системы приводит также к усилению образования апопротеина III моноцитами и макрофагами, высвобождению из сосудистой стенки тромбопластина, активации высвобождения фосфолипидов из эритроцитов и других форменных элементов крови, из эндотелия, повышению числа и функциональной активности тромбоцитов. При активации симпатико-адреналовой системы увеличивается активность факторов V, VII, VIII, повышается содержание фактора Виллебранда [29].

Частота встречаемости тромбоэмболических событий среди пациентов с онкологическими заболеваниями составляет 1,3 % и увеличивает риск преждевременной смерти [35]. Риск возникновения тромбоэмболических осложнений на фоне опухолевого процесса у каждого конкретного больного зависит от множества причин, включающих морфологические характеристики опухоли, стадию и локализацию онкологического процесса, особенности противоопухолевой терапии, характер хирургического вмешательства. Тромбозы наиболее часто встречаются у пациентов с опухолями поджелудочной железы, головного мозга, легких, яичников [18, 23, 32].

Гиперкоагуляционный синдром, хотя и с разной интенсивностью, присутствует практически при всех видах солидных опухолей [26]. Механизмы развития гиперкоагуляции у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, включают факторы, связанные с ответом организма на опухоль (воспаление, острофазная реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения), и факторы, связанные непосредственно с биологией опухолевых клеток [13]. Опухолевые клетки способны напрямую активировать каскад гемокоагуляции путем выработки прокоагулянтных факторов, таких как тканевый фактор и раковый прокоагулянт, а также стимулировать протромботические свойства других клеточных компонентов крови. Раковый прокоагулянт, цистеинпротеаза, активирует процесс

свертывания крови, непосредственно активируя фактор X [13]. Опухолевые клетки выделяют микрочастицы, способствующие внутрисосудистому образованию тромбина путем обнажения (экспозиции) фосфатидилсерина и тканевого фактора. Высокие уровни микрочастиц обнаружены у пациентов с солидными опухолями (поджелудочной железы, молочной железы, легкого, при колоректальном раке) [36]. Опухолевые клетки также воздействуют на систему фибринолиза. Злокачественные клетки могут экспрессировать урокиназу и активаторы плазминогена, а также ингибиторы активатора плазминогена (PAI-1, PAI-2) [13]. Нарушения в системе фибринолиза может приводить к развитию как тромбозов, так и кровотечений.

Развитию тромбозов при опухолевых заболеваниях способствует взаимодействие злокачественных клеток с тромбоцитами. Тромбоциты фиксируются к опухолевым клеткам через тромбоцитарный рецептор GPIIb/IIIa и его лиганды — фактор Виллебранда и фибриноген. Неопластические клетки секретируют провоспалительные (ФНО α , ИЛ-1 β), проангиогенные [сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF)] факторы, которые увеличивают протромботические свойства сосудистых клеток, тромбоцитов и лейкоцитов. Циркулирующие опухолевые клетки с помощью интегринов и селектин-адгезивных молекул прилипают к эндотелию, способствуя образованию тромба [13].

Механизм тромбогенеза у больных со злокачественными новообразованиями включает в себя также изменения сосудистого ложа вследствие роста опухоли, компрессию сосудов опухолью извне, цитолиз опухолевых клеток под воздействием химиотерапии, лучевой, гормональной терапии [13, 32]. Противоопухолевые препараты могут вызвать повреждение эндотелия сосудов и повысить таким образом адгезию к нему тромбоцитов, снижение содержания естественных антикоагулянтов (протеинов C и S), ингибировать систему фибринолиза, в частности вызвать снижение содержания тканевого активатора плазминогена (tPA) и увеличение активности PAI-1.

Важным фактором, влияющим на риск развития тромботических осложнений у женщин, является прием комбинированных пероральных контрацептивов. Доказано, что прием гормональных контрацептивов может вызвать индуцированную резистентность к APC и нарушению инактивации фактора V свертывания крови и протромбиназного комплекса, увеличению скорости образования тромбина, что при определенных условиях может приводить к возникновению тромбоза. При приеме комбинированных пероральных контрацептивов увеличивается в плазме крови содержание факторов VII, VIII, XII, фактора Виллебранда и фибриногена [16, 25], уменьшается содержание PAI-1, изменяются функциональные свойства тромбоцитов. Риск появления тромбоэмболического осложнения при приеме пероральных контрацептивов зависит от характеристики активных агентов, включенных в гормональную комбинацию. Отмечено, что риск тромбоэмболических событий выше у женщин, принимающих препараты третьего поколения, особенно принимающих контрацептивы, и являющихся носителями мутации гена фактора V (A506G) [19]. Аналогичные эффекты вызывает и антагонист эстрогена — тамоксифен, используемый для лечения рака молочной железы [11].

У пациентов с сахарным диабетом наблюдается высокий риск тромботических осложнений в связи с нарушением всех компонентов системы гемостаза — тромбоцитарного,

плазменного и сосудистой стенки. Выявлено, что при данном заболевании имеет место повышение содержания плазменных факторов свертывания крови, в частности фактора VIII, фактора Виллебранда, факторов VII и X, фибриногена, снижается активность первичной физиологических антикоагулянтов — тромбомодулина, содержания протеина С и антитромбина III, а также угнетение системы фибринолиза, что выражается в повышении содержания ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [37]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа адгезивная и агрегационная способность тромбоцитов выше, по сравнению со здоровыми людьми, за счет увеличенной экспрессии гликопротеидов Ib и IIb/IIIa, что усиливает взаимодействие тромбоцитов с фактором Виллебранда и фибриногеном [30]. В свою очередь, активированные тромбоциты синтезируют тромбоксан, который усиливает спазм сосудов. У здоровых людей инсулин ингибирует агрегацию тромбоцитов путем супрессии P2Y₁₂-рецепторов. Однако это антитромботическое действие у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа отсутствует вследствие нарушения чувствительности тромбоцитов к инсулину [14].

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, с какого момента и как долго следует проводить антикоагулянтную терапию при наличии у индивидуума постоянных и переменных факторов риска венозных тромбозов, а также какие критерии будут служить надежным ориентиром в поддержании оптимального баланса между риском тромбоза и кровотечения. Дальнейшее изучение физиологии и патологии свертывающей системы крови позволит расширить наше понимание о путях достижения гемостатического равновесия.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролирующая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с. [Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostika i kontroliruyushchaya terapiya narushenii gemostaza. Moscow: N'yudiamed, 2008. 292 p.]
2. Борин В.В., Шипаков В.Е. Роль послеоперационного обезболивания в профилактике тромботических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 3. С. 22–30 [Borin V.V., Shipakov V.E. Rol' posleoperatsionnogo obezbolivaniya v profilaktike tromboticheskikh oslozhnenii pri endoprotezirovani tазобедренного sustava // Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2013. № 3. P. 22–30].
3. Колосков А.В., Батурина О.А., Лыщев А.А. и др. Тромботические и геморрагические риски у беременных женщин // MEDLINE. RU: сетевой журнал. 2013. Т. 14. С. 880–890 [Koloskov A.V., Baturina O.A., Lyshchev A.A. i dr. Tromboticheskie i gemorragicheskie riski u beremennykh zhenshchin // MEDLINE. RU: setevoi zhurnal. 2013. Vol. 14. P. 880–890].
4. Колосков А.В., Филиппова О.И., Лыщев А.А. и др. Частота встречаемости полиморфизмов гена фактора V (A506G), гена протромбина (G20210A) и гена MTHFR (C677T и A1298C) у здоровых доноров крови Санкт-Петербурга // MEDLINE. RU: сетевой журнал. 2015. Т. 16. С. 682–689 [Koloskov A.V., Filippova O.I., Lyshchev A.A. i dr. Chastota vstrechaemosti polimorfizmov gena faktora V (A506G), gena protrombina (G20210A) i gena MTHFR (C677T i A1298C) u zdorovykh donorov krovi St. Peterburga // MEDLINE. RU: setevoi zhurnal. 2015. Vol. 16. P. 682–689].
5. Овечкин А.М., Карпов И.А., Люосев С.В. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: новый взгляд на старую проблему // Анестезиол. и реаниматол. 2003. Т. 5. С. 45–50 [Ovechkin A.M., Karpov I.A., Lyuosev S.V. Posleoperatsionnoe obezbolivanie v abdominal'noi khirurgii: novyi vzglyad na staruyu problemu // Anesteziol. i reanimatol. 2003. Vol. 5. P. 45–50].
6. Ay C., Vormittag R., Dunkler D. et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and thrombosis study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 25. P. 4124–4129.
7. Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J., Ginsberg J.S. Use of anti-thrombotic agents during pregnancy // Chest. 2004. Vol. 126, № 3. P. 627–644.
8. Bernardo A., Ball C., Nolasco L. et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow // Blood. 2004. Vol. 104, № 1. P. 100–106.
9. Camaioni C., Gustapane M., Cialdella P. et al. Microparticles and microRNAs: new players in the complex field of coagulation // Intern. Emerg. Med. 2013. Vol. 8, № 4. P. 291–296.
10. Cervantes J., Rojas G. Virchow's legacy: deep vein thrombosis and pulmonary embolism // World J. Surg. 2005. Vol. 29, Suppl. 1. P. 30–34.
11. Cosman F., Baz-Hecht M., Cushman M. et al. Short term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: a randomized-controlled study and review of the literature // Thromb. Res. 2005. Vol. 116, № 1. P. 1–13.
12. Esmon C.T. The interactions between inflammation and coagulation // Brit. J. Haematol. 2005. Vol. 131, № 4. P. 417–430.
13. Falanga A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects // J. Thromb. Haemost. 2012. Vol. 11, № 2. P. 223–233.
14. Ferreira I.A., Mocking A.I., Feijge M.A. et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. Vol. 26, № 2. P. 417–422.
15. Freyssonnet J.M., Toti F. Formation of procoagulant microparticles and properties // Thromb. Res. 2010. Vol. 125, Suppl. 1. P. 46–48.
16. Grady D., Weger N., Herrington D. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132, № 9. P. 689–696.
17. Hippisley-Cox J., Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study // BMJ. 2011. Vol. 343. doi: 10.1136/bmj.d4656.
18. Inai K., Noriki S., Iwasaki H. Should prophylactic thrombolysis be routine in clinical practice? Evidence from an autopsy case of septicemia // BMC Clin. Pathol. 2014. Vol. 14, № 1.6. doi: 10.1186/1472-6890-14-6.
19. Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis // PLoS Med. 2012. Vol. 9 № 7. P. e1001275. doi: 10.1371/journal.pmed.1001275.
20. Kemmeren J.M., Algra A., Meijers J.C. et al. Effects of second and third generation oral contraceptives and their respective progestagens on the coagulation system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation // Thromb. Haemost. 2002. Vol. 87, № 2. P. 199–205.
21. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // Blood. 2008. Vol. 111, № 10. P. 4902–4907.
22. Levi M., van der Poll T. Inflammation and coagulation // Crit. Care Med. 2010. Vol. 3, № 2. P. 26–34.
23. Lip G.Y., Nieuwlaet R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // Chest. 2010. Vol. 137, № 2. P. 263–272.

24. Lyman G.H., Khorana A.A., Falanga A. Thrombosis and cancer: emerging data for the practicing oncologist // Amer. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2013. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e337
25. Middeldorp S., Meijers J.C., van den Ende A. et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study // Thromb. Haemost. 2000. Vol. 84, № 1. P. 4–8.
26. Mousa S.A. Role of current and emerging antithrombotics in thrombosis and cancer // Drugs Today (Barc.). 2006. Vol. 42, № 5. P. 331–350.
27. Nemeth B., van Adrichem R.A., van Hylckama Vlieg A. et al. Venous thrombosis risk after cast immobilization of the lower extremity: derivation and validation of a clinical prediction score, L-TRiP(cast), in three population-based case-control studies // PLoS. Med. 2015. Vol. 12, № 11. P. e1001899. doi: 10.1371/journal.pmed.1001899.
28. Opal S.M. Therapeutic rationale for antithrombin III in sepsis // Crit. Care Med. 2000. Vol. 28, № 9. P. 34–37.
29. Otowa K., Takamura M., Murai H. et al. Altered interaction between plasminogen activator inhibitor type 1 activity and sympathetic nerve activity with aging // Circ. J. 2008. Vol. 72, № 3. P. 458–462.
30. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A. et al. Cosentino diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34, № 31. P. 2436–2443.
31. Parienti J., Mongardon N., Mégarbane B. et al. Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373, № 13. P. 1220–1229.
32. Ratib S., Walker A.J., Card T.R. et al. Risk of venous thromboembolism in hospitalised cancer patients in England—a cohort study // J. Hematol. Oncol. 2016. Vol. 26, № 1. P. 60. doi: 10.1186/s13045-016-0291-0.
33. Rosendaal F.R. Causes of venous thrombosis // Thromb. J. 2016. Vol. 4, № 14 (Suppl. 1). P. 24. doi: 10.1186/s12959-016-0108-y.
34. Schmidt M., Horvath-Puho E., Thomsen R.W. et al. Acute infections and venous thromboembolism // J. Intern. Med. 2012. Vol. 271, № 6. P. 608–618.
35. Sorensen H.T., Mellekjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343, № 25. P. 1846–1850.
36. Tesselaar M.E., Romijn F.P., Van Der Linden I.K. et al. Micro-particle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? // J. Thromb. Haemost. 2007. Vol. 7, № 3. P. 520–527.
37. Wu O., Robertson L., Twaddle S. et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study // Health Technol. Assess. 2006. Vol. 10, № 11. P. 1–110.

Поступила в редакцию 27.01.2017 г.

Сведения об авторах:

Филиппова Ольга Ильинична (e-mail: milidoctor@mail.ru), канд. мед. наук, ассистент каф.;

Колосков Андрей Викторович (e-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru), д-р мед. наук, доцент, зав. каф.; кафедра трансфузиологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41