

## СИНДРОМ ТРУССО: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

© А. В. Воробьев<sup>1</sup>, А. Д. Макацария<sup>1</sup>, А. М. Чабров<sup>2</sup>, А. А. Савченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва;

<sup>2</sup>Онкологический клинический диспансер № 1, Москва

■ Злокачественные новообразования и тромбоз имеют общие патогенетические особенности, что было показано еще А. Труссо в 1865 году. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что у больных онкологическими заболеваниями тромбозы и тромбоемболии возникают значительно чаще, и мигрирующий венозный тромбоз является проявлением паранеопластического синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями. В целом любое проявление тромбгеморрагических осложнений у больных злокачественными новообразованиями называют синдромом Труссо. Кроме непосредственно тромботических осложнений, таких как венозная тромбоемболия, у больных злокачественными новообразованиями нередко развиваются серьезные геморрагические осложнения, являющиеся следствием системной коагулопатии, в том числе ДВС, тромботической гемолитической микроангиопатии и избыточного фибринолиза. В основе патофизиологии синдрома Труссо, кроме классической триады Вирхова, лежит гиперпродукция тканевого фактора (ТФ), основного инициатора внешнего пути свертывания. При этом значительный выброс микрочастиц из опухолевых клеток, несущих тканевой фактор, имеет решающее значение не только для образования тромба, но и прогрессирования роста новообразования. Опухолевые клетки активируют коагуляционный каскад или систему фибринолиза, создавая условия для дальнейшего своего распространения, стимуляции ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что, в свою очередь, способствует метастазированию.

■ **Ключевые слова:** синдром Труссо; злокачественные новообразования; тромботические осложнения; система гемостаза; метастазирование опухолевой ткани; ДВС-синдром; тромбофилия; патогенез тромботических осложнений; онкологические больные; профилактика тромбозов; нарушения гемостаза.

## PATHOGENESIS OF TROUSSEAU'S SYNDROME

© A. V. Vorobev<sup>1</sup>, A. D. Makatsaria<sup>1</sup>, A. M. Chabrov<sup>2</sup>, A. A. Savchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Oncology Dispensary N 1, Moscow, Russia

■ Malignancies and thrombosis have common pathogenetic features that was shown by A. Trousseau in 1865. There is now no doubt that the cancer patients occur much more frequently thromboembolism, and migratory venous thrombosis is a manifestation of paraneoplastic syndrome in cancer patients. In general, any manifestation of thrombohemorrhagic complications in cancer patients called Trousseau's syndrome. While thrombotic complications such as venous thromboembolism are most frequent in cancer patients, may also experience severe bleeding symptoms due to systemic coagulopathies, including disseminated intravascular coagulation, haemolytic thrombotic microangiopathy, and hyperfibrinolysis. The basis of the pathophysiology of Trousseau's syndrome, except the classic triad of Virchow, is overproduction of tissue factor (TF), the main initiator of extrinsic coagulation pathway. Thus a significant release of microparticles from tumor cells bearing tissue factor is critical not only for the formation of a blood clot, but the growth and progression of tumors. Tumor cells activate the coagulation cascade or fibrinolysis system, providing conditions for its further spread, stimulation of angiogenesis, increased vascular permeability, which in turn promotes metastasis.

■ **Key words:** Trousseau's syndrome; malignancies, thrombotic complications; hemostasis system; metastasis of tumor tissue; DIC; thrombophilia; pathogenesis of thrombotic complications; cancer patients; prevention of thrombosis; hemostasis disorders.

Общепринято мнение, что именно знаменитый французский врач, профессор парижского университета Арман Труссо (Armand Trousseau, 1801–1867) был первым, кто распознал связь между раком и тромботическими осложнениями [24]. В его работе повторяющиеся тромботические эпизоды описаны как первые симптомы скрыто протекающего и не выявленного роста злокачественной опухоли, значительно опережающие клинические проявления новообразова-

ния, причем течение тромбофлебита в этих случаях имеет ряд особенностей — процесс склонен к мигрированию, протекает со слабо выраженной воспалительной реакцией, часты эмболии [6, 8, 18, 26].

Наряду с множеством открытых им симптомов в клинической гемостазиологии, его имя связывают с «феноменом Труссо» — тромбофлебитами (“phlegmasia alba dolens”) в связи со злокачественными новообразованиями. Также считается,

что Арман Труссо впервые отметил связь между идеопатическим венозным тромбозом и скрытым раком. Он отмечал, что при раке кровь находится в особом состоянии, предрасполагающем к самопроизвольной коагуляции даже при отсутствии признаков воспаления. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что у больных онкологическими заболеваниями тромбозы и тромбоэмболии возникают значительно чаще, о чем свидетельствуют современные многоцентровые исследования. По иронии судьбы, обнаружив у себя тромбофлебит левой ноги в 1867 году, он предопределил прогноз своего заболевания.

В настоящий момент практически все клинически значимые нарушения свертывания у больных раком называют синдромом Труссо, в том числе тромбоэмболические проявления у лежащих больных с терминальной стадией опухоли. Поскольку у таких больных патогенез синдрома Труссо явно отличается от классически описанной у пациентов со скрытой или ранней стадией рака или у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, важно не только признать эволюцию термина с течением времени, но и определить особенности синдрома при различных формах злокачественного процесса [18, 26].

Паранеопластический синдром — клинико-лабораторное проявление злокачественной опухоли, обусловленное не ее локальным или метастатическим ростом, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ.

Клинически венозный тромбоэмболизм и рак имеют два основных проявления: с одной стороны, тромбоз может быть единственным клиническим симптомом скрыто протекающего рака, с другой — у пациентов с выявленным раком на всех стадиях заболевания может развиваться тромбоз [8, 4, 15]. В клинической онкологии тромботические осложнения относятся к наиболее часто встречающимся паранеопластическим синдромам и проявляются артериальными и венозными тромбозами, мигрирующим тромбофлебитом, эмболией легочной артерии, небактериальным тромбозом сердца, тромботической микроангиопатией.

Возросший в последние 20 лет интерес клинических онкологов к взаимосвязи между тромбозом и раком имеет два направления:

1. взаимосвязь тромбоза с лечением рака, не только хирургическим, но и с помощью химиотерапии и гормонотерапии; а также при применении антиангиогенных препаратов, специфической особенностью которых явля-

ется сосудистая токсичность и стимуляция тем самым тромбообразования [1];

2. наблюдение за случаями идиопатического или неспровоцированного ВТЭ как предвестниками клинического проявления скрытого онкологического процесса. Взаимосвязь между тромбозом и раком подтверждается рядом клинических признаков:

- идиопатический (первичный) ВТЭ зачастую служит ранним прогностическим фактором скрытого рака;
- при раке увеличен риск симптоматического и рецидивирующего ВТЭ.

### Патогенез синдрома Труссо в свете триады Вирхова

В основе патогенеза паранеоплазии лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывания крови, что обеспечивается:

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 прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками;
4. прокоагулянтной активностью опухолеассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови [5, 9].

В то время как наиболее распространенным клиническим проявлением синдрома является венозная тромбоэмболия (ВТЭ), тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочная эмболия (РЕ), у ряда пациентов обнаруживаются тромбозы атипичных локализаций, в частности вен верхних конечностей, внутричерепных и висцеральных сосудов. Кроме того, для таких пациентов характерны системные коагулопатии, такие как декомпенсированный ДВС, гиперфибринолиз, гемолитическая тромботическая микроангиопатия или неспецифический протеолиз.

В процессе опухолевой прогрессии маскировка злокачественно трансформированных клеток от эффекторов иммунной системы в числе прочего обеспечивается наличием барьера из фибрина. Фибриновые волокна всегда присутствуют в любой опухолевой ткани, что особенно характерно для зоны активной пролиферации малигнизированных клеток. В зоне опухоли мощный фибриновый барьер образуется за счет извращения процессов перманентной стимуляции фибриногенеза и сопутствующего фибринолиза. Со стороны опухолевых клеток инициирующее воздействие на компоненты системы гемостаза и процесс об-

Таблица 1

**Роль системы гемостаза в росте и прогрессировании злокачественного новообразования**

Компонент системы гемостаза	Механизм	Патогенетический эффект
Тканевой фактор (ТФ, TF)	Активация коагуляции в комплексе ТФ/VIIa Увеличение экспрессии СЭФР	Стимуляция ангиогенеза, увеличение сосудистой проницаемости, образование фибринового матрикса вокруг опухолевых клеток, ингибция апоптоза
Комплекс ТФ/VIIa	Активация экспрессии СЭФР, СЭФР-Р, ФРФ, ММР-2, активация тромбоцитов	Активация пролиферации, хемоаттрактантные свойства, активация протеолиза
Комплекс ТФ/VIIa/Xa	Образование тромбина, фибрина	Образование фибринового матрикса вокруг опухолевых клеток — стимуляция ангиогенеза, дополнительное увеличение экспрессии ТФ
u-PA, t-PA, PAI-1, PAI-2	Активация протеолиза, фибринолиза	Активация пролиферации, увеличение сосудистой проницаемости, стимуляция ангиогенеза
Тромбоциты	Высвобождение факторов роста, экспрессия Р-селектина, защита от NK-клеток	Активация пролиферации эндотелия, стимуляция адгезии и агрегации, ингибирование апоптоза

разования фибрина опосредуется присутствующими в зоне опухоли макрофагами, реакция которых на малигнизированные клетки выражается усилением продукции провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 и других активных молекул. На поверхности клеток эндотелия и активированных макрофагов провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию тканевого фактора свертывания крови [10, 22].

В очаге опухолевого роста защитная роль фибрина искажается, и трансформированные клетки используют фибриновую сетку как механический барьер от клеток иммунной системы. Фибрин также повышает устойчивость малигнизированных клеток к химиотерапии.

Фибрин необходим для обеспечения возможностей роста малигнизированных клеток. Нити фибрина формируют тракт перемещения злокачественно трансформированных клеток в структуре ткани и одновременно выступают в качестве защитного барьера от цитотоксических клеток иммунной системы (табл. 1).

Фибрин является для раковых клеток и основным трофическим материалом. Раковые клетки потребляют фибрин в 10 раз более активно, чем другие белки. В структуре опухолевой ткани фибрин выполняет, кроме того, функцию внеклеточного матрикса. Нити фибрина оказывают стимулирующее действие на фибробласты, присутствие которых в опухоли необходимо для поддержания концентрации потребляемых раковыми клетками ростовых факторов и секреции компонентов, входящих в строю опухолевой ткани. Злокачественно трансформированные клетки используют фибрин в своих целях благодаря их способности определенным образом контролировать активность фибринолитической компоненты

гемостаза — системы плазмин — тканевые ингибиторы — активаторы плазминогена [12, 17].

Патогенез синдрома Труссо включает в себя все аспекты триады Вирхова: сосудистый стаз, повреждение сосудистой стенки, увеличение свертывающего потенциала крови (рис. 1). Венозный застой является типичным компонентом патогенеза, особенно у длительно иммобилизованных больных или больных с инфекционными осложнениями в процессе их лечения, а также при проведении хирургического лечения. Кровоток может быть нарушен частично или полностью из-за компрессии опухолевыми массами или непосредственной инвазии опухоли в стенку сосуда, а также явиться результатом постановки венозного катетера [20, 21].

Кроме того, для злокачественных опухолей характерна инвазия в васкуляризированные ткани пораженного органа раковыми клетками и образование новых кровеносных сосудов, то есть опухолевый неоангиогенез. Кроме того, прокоагулянтные свойства раковых клеток реализуются посредством утечки факторов свертывания из плазмы в интерстициальное пространство микросреды опухоли, секрецией цитокинов, хемокинов и специфических опухолевых муцинов, а также прямой инвазией раковых клеток в кровеносные или лимфатические сосуды.

Повреждение стенки сосуда может быть обусловлено и циркулирующими воспалительными цитокинами, которые экспрессирует опухолевая ткань, такими как TNF- $\alpha$  или IL-1 $\beta$ , и прямым действием цитотоксических лекарственных средств в результате эндотелиального повреждения. Например, при применении цисплатина было показано, что происходит индукция апоптоза эндотелиальных клеток *in vitro*, в том числе

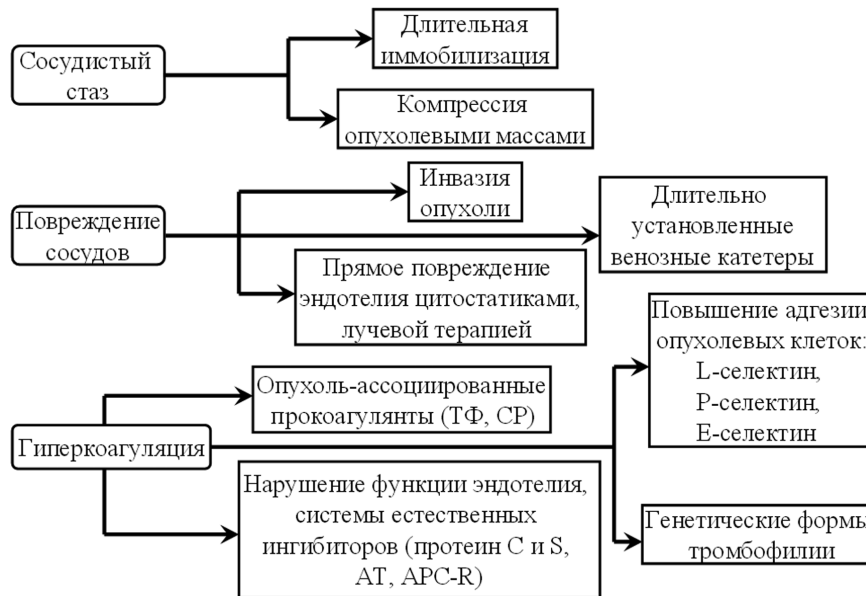


Рис. 1. Модификация триады Вирхова

за счет фрагментации мембраны, при этом микро-частицы обладают выраженной прокоагулянтной активностью, и увеличивают риск как венозных, так и артериальных тромбозов *in vivo*.

Состояние гиперкоагуляции при раке обусловлено комплексом взаимодействий опухолевых клеток и их продуктов с клетками организма. Опухолевые клетки могут напрямую активировать коагуляционный каскад, что ведет к тромбозам, или проявлять прокоагулянтные свойства, или ингибировать антикоагулянтную систему эндотелия, тромбоцитов, моноцитов, макрофагов. Опухолевые массы вызывают по меньшей мере локальный стаз, обусловленный инвазией опухоли в кровеносные сосуды, механическим сдавлением массой опухоли [7, 11, 23].

Раковая клетка может инициировать коагуляцию непосредственно через взаимодействие с тромбоцитами и/или системами коагуляции и фибринолиза, чтобы генерировать тромбин, или косвенно, стимулируя мононуклеарные клетки, что ведет к синтезу различных прокоагулянтов. Запуск свертывания может рассматриваться как особый тип воспалительной реакции на стимулы типа повреждения стенки сосуда, или внутрисосудистой агрегации раковых клеток или поступления клеток опухоли в кровоток. Увеличение прокоагулянтной активности, присутствие всех компонентов системы коагуляции локально в области расположения опухоли и уменьшенная деятельность противосвертывающей системы ведет к гиперкоагуляции, как результату злокачественного развития.

Генерация тромбина и формирование фибрина постоянно обнаруживается у онкологических

пациентов, эти процессы приводят к увеличению риска тромбоэмболических осложнений. Более важно, что формирование фибрина вовлечено в процессы роста опухоли и метастазирования. Активация свертывания крови при раке — сложный феномен, включающий множество компонентов системы коагуляции и многочисленные взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками крови, включая тромбоциты, моноциты, эндотелиальные клетки.

В норме система гемостаза всегда находится в динамическом равновесии: при этом всегда ингибирующие влияния преобладают над активирующими, и лишь при повреждении высвобождаются из клеток крови и поврежденного эндотелия, а также экспонируются подэндотелиальные активирующие факторы. Однако следует отметить, что при наличии исходного активирующего агента ответ развивается крайне быстро и с гораздо большей интенсивностью, то резервы активирующей системы намного превосходят резервы репаративной. Это ведет к локальной гиперкоагуляции и гиперагрегации, что способствует образованию клеточного микротромба, а затем образования внутри и вокруг него фибринового матрикса. Все эти изменения направлены на как можно скорейшее ограничение очага поражения, а затем создание условий для скорейшего восстановления нормального состояния. При развитии патологического процесса равновесие смещается либо в сторону гипокоагуляции и преобладания фибринолиза, либо в сторону гиперкоагуляции и образования фибриновой сети. В этих условиях ДВС-синдром развивается при наличии системного повреждающего фактора,



Рис. 2. Общие пути патогенеза опухолевого роста и тромботических осложнений

когда повреждение не только не локализовано, но и продолжительно по времени [17, 19]. Злокачественные новообразования, безусловно, являются одним из таких системных факторов — то есть агенты, высвобождаемые из раковых клеток, действуют не только в месте первичного очага злокачественного роста, но и в местах гематогенного проникновения раковых клеток через эндотелиальный барьер в составе микротромбозов (рис. 2).

### Особенности диагностики тромботических проявлений синдрома Труссо

Многие заболевания могут усугублять течение опухолевого процесса и дополнительно стимулировать систему гемостаза, что может приводить к тромбозам или коагулопатии потребления. К основным заболеваниям, в значительной степени ухудшающим прогноз течения злокачественного процесса и повышающим риск развития тромбозов, относят:

1. Сердечно-сосудистые заболевания: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, атеросклероз.
2. Патология сосудов: системные заболевания, поражающие преимущественно сосудистое русло, сахарный диабет.
3. Системные заболевания соединительной ткани.
4. Болезни печени и почек.
5. Эндокринные заболевания.

Наиболее тромбогенным коморбидным состоянием является АФС и генетические формы тромбофилии.

Часто ТГВ развивается в илюфеморальном сегменте, тогда как тромбозы глубоких вен голени реже, чем в половине случаев. Подобная закономерность связана с увеличением венозного давления в венах таза, снижением тонуса венозных стенок вследствие изменения гормонального фона, развитием стаза, зачастую компрессией опухолевыми массами. Тромбоз в илюфеморальном сегменте связан с большим риском развития ТЭЛА, чем ТГВ. Тромбоз вен илюфеморального сегмента проявляется болями внизу живота, перитонеальными симптомами, небольшим подъемом температуры и лейкоцитозом. Такая клиническая картина нередко является предметом диагностических ошибок. Наиболее часто дифференциальной диагноз приходится проводить с острым аппендицитом, почечной коликой. Очень важна в данном случае осторожность врача в отношении возможности развития тромбоза [2, 3].

В общей популяции в 90% случаев ТГВ развивается в мышцах голени. Такие тромбозы часто протекают без выраженных клинических симптомов и остаются не диагностированными. Среди симптомных тромбозов 80% составляют проксимальные ТГВ. Дистальные ТГВ редко сами по себе являются причиной ТЭЛА, однако в 25% не леченный тромбоз голени прогрессирует и поражает проксимальные вены ног. У пациентов с ТЭЛА при венографии ТГВ обнаруживается в 75% случаев, при этом в 2/3 случаев — это тромбоз проксимальных вен нижних конечностей. Реже проксимальные тромбозы выявляются у пациентов с ТЭЛА мелких ветвей. Клинически же симптомы ТГВ выявляются у пациентов с симптомной ТЭЛА в 25% случаев, а при ультра-

звуковом исследовании — у 30% пациентов. У 40% пациентов при наличии симптомного проксимального ТГВ данные скинтиграфии легких свидетельствуют о высокой вероятности наличия ТЭЛА.

При наличии злокачественного новообразования повышается риск развития тромбозов атипичной локализации: вен головного мозга, тромбоз яичниковых вен, тромбоз печеночных вен (синдром Бадда–Киари), подключичных и яремных вен.

Тромбозы обладают склонностью к затяжному течению, вероятно, из-за постоянного присутствия факторов риска тромбоза. Характерно рецидивирующее течение тромбозов, в этом случае следует предположить наличие генетических форм тромбофилии и АФС. В послеоперационном периоде следует опасаться тромбозов в связи с высокой частотой возникновения эмболии.

На основании литературных данных затруднительно сделать вывод, какие именно виды опухолей обладают наибольшим тромботическим потенциалом. Эта неопределенность, вероятно, вызвана несколькими факторами [13, 14]:

1. В эпидемиологических исследованиях по заболеваемости ВТЭ при раке практически невозможно отделить патофизиологические факторы, непосредственно связанные с действием опухоли, от тех, которые связаны с сопутствующими заболеваниями или явились результатом лечения основного заболевания.
2. Несмотря на то, что степень распространения опухоли является важным фактором, определяющим тромботический риск, во многих эпидемиологических исследованиях не делается различия между пациентами с локализованными, местно-распространенными или метастатическими формами. Например, пациенты с локализованным раком предстательной железы имеют довольно низкий риск ВТЭ, особенно без хирургического этапа лечения, в то время как метастатический рак, гормонрефрактерная форма заболевания, по существу, обладает существенно более высоким риском тромбоза и, вероятнее всего, коагулопатии в рамках ДВС [1, 25, 27].
3. Результаты эпидемиологических исследований могут отличаться в связи с включением/исключением венозных и артериальных тромботических осложнений, обнаруженных клинических симптомов, методов визуализации тромбоемболии или описанием результатов аутопсии.
4. Усовершенствование методов лечения злокачественных новообразований в некоторых случаях приводило к ятрогенным побочным тромботическим осложнениям, например при

применении бевацизумаба (моноклональное антитело к VEGF) или иммуномодуляторов (IMiDs), таких как талидомид или леналидомид, что было обнаружено относительно недавно.

5. Также разнообразие гистологических и цитологических форм новообразований, имеющих еще и различия на генетическом и молекулярном уровне, обуславливает различные особенности патогенеза тромботических осложнений. Например, рак легких подразделяется на мелкоклочечный и немелкоклеточный (НМРЛ), последний, в свою очередь, подразделяется на гистологические подтипы аденокарциному, плоскоклеточный рак, и большеклеточную карциному. На основании генетических и молекулярных анализов были выявлены дополнительные подтипы НМРЛ на основании наличия конкретных молекулярных мишеней, в том числе мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и транслокации с участием гена киназы анапластической лимфомы (ALK). Эти уточненные данные могут быть важны для понимания патогенеза синдрома, особенно в свете показанных в эксперименте различных путей активации или инактивации мутаций в онкогенах (например, K-RAS, EGFR, PML/RAR-альфа, MET) и генах-супрессорах опухолей (например, p53, PTEN), что непосредственно влияет на прокоагулянтную активность раковых клеток.

Как было описано выше, звеньев в цепочке развития патогенеза при опухолевом росте выявлено значительное количество, более того, по мере роста опухоли каскад развития тромбофилии приобретает лавинообразное течение, то есть каскад развивается по принципу обратной положительной связи, что в конечном итоге неизбежно приводит к развитию ДВС-синдрома и истощению факторов свертывания.

Наибольшее диагностическое значение имеют ТАТ, F1+2, PAP, FDP, D-димер, PF4, растворимые селектины (табл. 2)

Важной проблемой в онкологии являются тромбозы редких локализаций, такие как тромбоз печеночных вен (синдром Бадда–Киари), селезеночных, мезентериальных, яичниковых вен, вен сетчатки, головного мозга, воротной вены, подмышечной и подключичной вен. Такие тромбозы являются очень серьезной патологией, которая часто остается нераспознанной и диагностируется только на аутопсии. Симптомы этих угрожающих состояний в большинстве своем неспецифичны.

Ключевую роль в патогенезе тромбозов редкой локализации играют наследственные тромбофилии в сочетании с основным заболеванием

Таблица 2

## Маркеры активации системы гемостаза

Факторы коагуляции	Активированный фактор VII (VIIa) Комплекс тромбин-антитромбин (ТАТ) Фрагменты протромбина (F1+2) Фибринопептиды А и В
Факторы фибринолитической системы	Тканевой активатор плазминогена (t-PA) Ингибитор активатора плазминогена тип 1 (PAI-1) Плазминоген Комплекс плазмин-антиплазмин (РАР) Продукты деградации фибрина/фибриногена (FDP) Растворимый фибрин D-димер
Тромбоцитарные факторы	$\beta$ -тромбоглобулин Тромбоцитарный фактор 4 (PF4) Тромбоксан А2 (Tx А2) Растворимый Р-селектин Мембранные рецепторы CD62, CD63 Растворимый Е-селектин (s-E-selectin) s-VCAM-1 и s-ICAM-1 (растворимые молекулы адгезии сосудистых клеток и межклеточной адгезии клеток) Ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI)
Лейкоцитарные факторы	Факторы моноцитов: Мембранный тканевый фактор (m-TF) моноцитов Растворимый тканевый фактор (s-TF) Факторы нейтрофилов: Мембранный CD11b Эластаза Миелопероксидаза
Эндотелиальные факторы	Тромбомодулин (ТМ) Фактор фон Виллебранда (vWF) Тканевый активатор плазминогена (t-PA) Ингибитор активатора плазминогена тип 1 (PAI-1) Растворимый Е-селектин (s-E-selectin) S-VCAM-1 и s-ICAM-1 (растворимые молекулы сосудистой и межклеточной адгезии) Ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI)

ем. Тромбозы редких локализаций развиваются у 25% пациентов с дефицитом АТ III. При наличии наследственных тромбофилий риск тромбоза мезентериальных вен повышается в 100 раз. Так, в общей популяции тромбоз данной локализации является крайне редкой патологией (0,01% по данным аутопсий у пациентов хирургического стационара), тогда как у пациентов с дефицитом АТ III мезентериальный тромбоз развивается в 10% случаев, при дефиците протеина С — в 6%, а при дефиците протеина S — в 4% случаев. Наследственные и приобретенные тромбофилии играют важную роль и в патогенезе тромбоза вен сетчатки. АФС выявляется до 50% случаев у пациентов с тромбозом данной локализации. При наличии мутации FV Leiden риск тромбоза сетчатки повышается в 6 раз, а при наличии мутации протромбина G20210A — в 8 раз [16]. Открытие и детальное изучение тромбофилических состояний, а также все более широкое применение КТ и МРТ позволяет на сегодняшний день проводить

своевременную диагностику тромботических осложнений редкой локализации.

В настоящее время не вызывает сомнения патофизиологическая и клиническая взаимосвязь между онкологическим процессом и развитием нарушений гемостаза. Последние имеют чрезвычайно сложный характер, у больных злокачественными новообразованиями имеется риск развития как геморрагических, так и тромботических осложнений. Но все же наиболее актуальной проблемой современной онкологии является профилактика тромбозов у больных раком. Кроме того, в ходе экспериментальных исследований доказано, что влияние на систему гемостаза может привести к изменениям степени и скорости роста опухоли и метастазов. Клиническим отображением данного факта является то, что применение антикоагулянтов (преимущественно НМГ) у больных злокачественными новообразованиями ранних стадий позволяет существенно улучшить результаты их лечения.

Как заявил Аджит Варки в своем обзоре, есть несколько определений и несколько механизмов синдрома Труссо, поскольку не существует какого-либо одного универсального пути, по которому развивается множество паранеопластических аномалий свертывания. Тем не менее огромный прогресс был достигнут в разграничении некоторых клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе злокачественного роста, связанного с микро- и макрососудистым тромбозом, многие из которых уже имеют варианты патогенетического лечения [25].

В связи с этим стандартизация методов диагностики, глубокое понимание патогенеза тромботических осложнений, взаимосвязь процессов активации свертывающей системы и опухолевого роста и метастазирования является ключом к профилактике или по крайней мере ранней диагностике синдрома Труссо и скрытого онкологического процесса.

Статья представлена М.С. Зайнулиной,  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,  
Санкт-Петербург

## Литература

1. Воробьев А.В. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у онкогинекологических больных. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М.; 2004: 318–19.
2. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. М.: Триада-Х; 2008.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений. М.: Медиа Сфера; 2010.
4. Цыб А.Ф., Сушкевич Г.Н., Балуда М.В., Воробьев А.В., Чабров А.М. Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (солидные образования). Пособие для врачей. Обнинск; 2008.
5. Bharthuar A., Khorana A.A., Hutson A. et al. Circulating microparticle tissue factor, thromboembolism and survival in pancreaticobiliary cancers. *Thromb. Res.* 2013; 132: 180–4.
6. 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. *PLoS One.* 2014; 9: e94048.
7. Claussen C., Rausch A.V., Spath B. et al. Clinical significance of hemostatic activation markers in women with suspected ovarian cancer. *Oncol. Res. Treat.* 2014; 37: V669.
8. Dammacco F., Vacca A., Procaccio P. et al. 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.
9. Davila M., Robles-Carrillo L., Unruh D. et al. Microparticle association and heterogeneity of tumor-derived tissue factor in plasma: is it important for coagulation activation? *Thromb. Haemost.* 2014; 12: 186–96.
10. Demers M., Wagner D.D. NETosis: a new factor in tumor progression and cancer-associated thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014; 40: 277–83.
11. Fuchs T.A., Brill A., Wagner D.D. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.* 2012; 32: 1777–83.
12. Geddings J.E., Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood.* 2013; 122: 1873–80.
13. Hernandez C., Orbe J., Roncal C. et al. Tissue factor expressed by microparticles is associated with mortality but not with thrombosis in cancer patients. *Thromb. Haemost.* 2013; 110: 598–608.
14. Hyman D.M., Soff G.A., Kampel L.J. Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature. *Oncology.* 2011; 81: 119–25.
15. Khorana A.A. Risk assessment for cancer-associated thrombosis: what is the best approach? *Thromb. Res.* 2012; 129: S10–S15.
16. Kitchens C.S. The contact system. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002; 126 (11): 1382–6.
17. Kocatiirk B., Versteeg H.H. Tissue factor isoforms in cancer and coagulation: may the best isoform win. *Thromb. Res.* 2012; 129: S69–S75.
18. Langer F., Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Hamostaseologie.* 2012; 32: 95–104.
19. Lo L., Valentine H., Harrison J. et al. Tissue factor expression in the metaplasia-adenoma-carcinoma sequence of gastric cancer in a European population. *Br. J. Cancer.* 2012; 107: 1125–30.
20. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest.* 2012; 122: 2331–6.
21. Rak J., Yu J.L., Luyendyk J., Mackman N. Oncogenes, trosseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulation of mice and humans. *Cancer Res.* 2006; 66: 10643–6.
22. Thaler I., Ay C., Mackman N. et al. Microparticle-associated tissue factor activity in patients with pancreatic cancer: correlation with clinicopathological features. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013; 43: 277–85.
23. Thaler J., Preusser M., Ay C. et al. Intratumoral tissue factor expression and risk of venous thromboembolism in brain tumor patients. *Thromb. Res.* 2013; 131: 162–5.
24. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris.* 1865; 3: 654–712.
25. Van Doormaal F.K., Terpstra W., Van Der Griend R. et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 79–84.
26. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 2007; 110: 1723–9.



27. Vorobiev A. V., Makatsaria A. D., Chabrov A. M. Thrombophilia markers in cancer patients during chemotherapy and radiation therapy. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis* 2006; 35 (1–2): A20.

## References

- Vorob'yev A. V. Sostoyanie trombotsitarnogo zvena gemostaza u onkoginekologicheskikh bol'nykh [The state of platelet hemostasis in oncological patients]. *Materialy VI Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya»*. M.; 2004: 318–19. (in Russian).
- Makatsariya A. D., Vorob'yev A. V., Bitsadze V. O. Zlokachestvennye novoobrazovaniya, trombofiliya, trombozy [Malignancy, thrombophilia, thrombosis]. M.: Triada-X; 2008. (in Russian).
- Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozheniy [Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolism]. M.: Media Sfera; 2010. (in Russian).
- Tsyb A. F., Sushkevich G. N., Baluda M. V., Vorob'yev A. V., Chabrov A. M. Printsipy profilaktiki tromboticheskikh oslozheniy u onkologicheskikh bol'nykh [Principles of prevention of thrombotic complications in cancer patients] (solidnye obrazovaniya). *Posobie dlya vrachey*. Obninsk; 2008. (in Russian).
- Bharthuar A., Khorana A. A., Hutson A. et al. Circulating microparticle tissue factor, thromboembolism and survival in pancreaticobiliary cancers. *Thromb. Res.* 2013; 132: 180–4.
- 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. *PLoS One*. 2014; 9: e94048.
- Claussen C., Rausch A. V., Spath B. et al. Clinical significance of hemostatic activation markers in women with suspected ovarian cancer. *Oncol. Res. Treat.* 2014; 37: V669.
- Dammacco F., Vacca A., Procaccio P. et al. 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.
- Davila M., Robles-Carrillo L., Unruh D. et al. Microparticle association and heterogeneity of tumor-derived tissue factor in plasma: is it important for coagulation activation? *Thromb. Haemost.* 2014; 12: 186–96.
- Demers M., Wagner D. D. NETosis: a new factor in tumor progression and cancer-associated thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014; 40: 277–83.
- Fuchs T. A., Brill A., Wagner D. D. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.* 2012; 32: 1777–83.
- Geddings J. E., Mackman N. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013; 122: 1873–80.
- Hernandez C., Orbe J., Roncal C. et al. Tissue factor expressed by microparticles is associated with mortality but not with thrombosis in cancer patients. *Thromb. Haemost.* 2013; 110: 598–608.
- Hyman D. M., Soff G. A., Kappel L. J. Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature. *Oncology*. 2011; 81: 119–25.
- Khorana A. A. Risk assessment for cancer-associated thrombosis: what is the best approach? *Thromb. Res.* 2012; 129: S10–S15.
- Kitchens C. S. The contact system. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002; 126 (11): 1382–6.
- Kocatiirk B., Versteeg H. H. Tissue factor isoforms in cancer and coagulation: may the best isoform win. *Thromb. Res.* 2012; 129: S69–S75.
- Langer F., Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Hamostaseologie*. 2012; 32: 95–104.
- Lo L., Valentine H., Harrison J. et al. Tissue factor expression in the metaplasia-adenoma-carcinoma sequence of gastric cancer in a European population. *Br. J. Cancer*. 2012; 107: 1125–30.
- Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest* 2012; 122: 2331–6.
- Rak J., Yu J. L., Luyendyk J., Mackman N. Oncogenes, thrombocytopenia, and cancer-related changes in the coagulation of mice and humans. *Cancer Res.* 2006; 66: 10643–6.
- Thaler I., Ay C., Mackman N. et al. Microparticle-associated tissue factor activity in patients with pancreatic cancer: correlation with clinicopathological features. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013; 43: 277–85.
- Thaler J., Preusser M., Ay C. et al. Intratumoral tissue factor expression and risk of venous thromboembolism in brain tumor patients. *Thromb. Res.* 2013; 131: 162–5.
- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. 1865; 3: 654–712.
- Van Doormaal F. K., Terpstra W., Van Der Griend R. et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 79–84.
- Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007; 110: 1723–9.
- Vorobiev A. V., Makatsaria A. D., Chabrov A. M. Thrombophilia markers in cancer patients during chemotherapy and radiation therapy. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis* 2006; 35 (1–2): A20.

## ■ Адреса авторов для переписки

*Воробьев Александр Викторович* — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Россия, Москва, Земляной Вал, д. 62, стр. 1. **E-mail:** alvorobev@gmail.com.

*Vorobev Alexander Viktorovich* — PhD, associate professor of obstetrics and gynecology, preventive medical faculty. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. 109004, Moscow, Zemlyanoy Val St., 62, p. 1, Russia. **E-mail:** alvorobev@gmail.com.

*Макацария Александр Давидович* — д. м. н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Россия, Москва, Земляной Вал, д. 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

*Чабров Андрей Михайлович* — к. м. н., заведующий гинекологическим отделением Онкологического клинического диспансера № 1 Департамента здравоохранения города Москвы. 109033, Россия, Москва, Волочаевская, д. 36.

*Савченко Александр Анатольевич* — к. м. н., врач гинекологического отделения Онкологического клинического диспансера № 1 Департамента здравоохранения города Москвы. 109033, Россия, Москва, Волочаевская, д. 36.

*Makatsaria Alexander Davidovich* — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, preventive medical faculty. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. 109004, Moscow, Zemlyanoy Val St., 62, p. 1, Russia. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

*Chabrov Andrey Mikhailovich* — PhD, head of the gynecology department of Clinical Oncology Dispensary N 1 Moscow Health Department. 109033, Moscow, Volochayevskaya St., 36, Russia.

*Savchenko Alexander Anatol'evich* — doctor of the gynecological department of Clinical Oncology Dispensary N 1 Moscow Health Department. 109033, Moscow, Volochayevskaya St., 36, Russia.