

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 3

www.gynecology.su

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЗА РЕДКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАЦИЕНТКИ С СОЧЕТАННОЙ ФОРМОЙ ТРОМБОФИЛИИ

Воробьев А.В., Макацария А.Д.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

В статье описан клинический случай редкой формы тромбоза – тромбоз яичниковой вены в сочетании с тромбозом правой общей подвздошной вены. Симптомы изначально были трактованы как острый аппендицит, по поводу чего была проведена лапароскопия, по итогам которой был установлен диагноз «острый эндометрит, острый сальпингоофорит». На фоне терапии без динамики была проведена КТ, и обнаружены тромбозы нетипичных локализаций, а также образование в области матки, оказавшееся низкодифференцированной аденокарциномой. При изучении анамнестических данных были выявлены многочисленные указания на наличие семейной тромбофилии, что и было подтверждено лабораторными исследованиями. С учетом проведенного хирургического лечения и выявленной сочетанной формы тромбофилии была рекомендована перманентная антикоагулянтная терапия.

Ключевые слова

Тромбоз редкой локализации, генетическая и приобретенная тромбофилия, антикоагулянтная терапия, злокачественные новообразования, тромботические осложнения, патогенез тромботических осложнений, онкологические больные, профилактика тромбозов, нарушения гемостаза.

Статья поступила: 17.08.2017 г.; в доработанном виде: 11.09.2017 г.; принята к печати: 02.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Воробьев А.В., Макацария А.Д. Клинический случай тромбоза редкой локализации у онкологической пациентки с сочетанной формой тромбофилии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 88-93. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.088-093.

RARE THROMBOSIS LOCALIZATION IN A CANCER PATIENT WITH COMBINED THROMBOPHILIA: A CLINICAL CASE

Vorobiev A.V., Makatsaria A.D.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

This report presents a rare case of thrombophilia – thrombosis of the ovarian vein in combination with thrombosis of the right common iliac vein. The symptoms were initially interpreted as acute appendicitis that led to the decision to perform laparoscopy. Thereafter, a different diagnosis – acute endometritis, acute salpingo-oophoritis – was proposed. As the subsequent treatment resulted in no improvement, a CT scan was performed to detect thrombi of a typical localizations and a mass in the uterus area, which turned out to be a poor-differentiated adenocarcinoma. In the patient's medical history, multiple signs of family thrombophilia were found; further laboratory tests also pointed to the diagnosis of thrombophilia. Considering the previously performed surgery and the confirmed thrombophilia of rare localization, permanent anticoagulant therapy was recommended.

Key words

Thrombosis of rare localization, genetic thrombophilia, acquired thrombophilia, anticoagulant therapy, malignant neoplasms, thrombotic complications, pathogenesis of thrombotic complications, cancer patient, prevention of thrombosis, hemostasis disorders.

Received: 17.08.2017; **in the revised form:** 11.09.2017; **accepted:** 02.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Vorobiev A.V., Makatsaria A.D. Rare thrombosis localization in a cancer patient with combined thrombophilia: a clinical case. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (3): 88-93 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.088-093.

Corresponding author

Address: ul. Zemlyanoi val, 62, Moscow, Russia, 109004.

E-mail: alvorobev@gmail.com (Vorobiev A.V.).

Введение

Важной проблемой в клинической практике 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 диагностируются только на аутопсии, так как симптомы этих угрожающих состояний в большинстве своем неспецифичны. Причиной такого рода осложнений в большинстве случаев являются врожденные и приобретенные формы тромбофилии. Кроме этого, тромбозы нетипичной локализации могут быть проявлением еще ряда заболеваний, и особенно это характерно для злокачественных новообразований.

Часто тромбоз бывает чуть не единственным симптомом скрыто протекающего рака, что подтвер-

ждается в большом количестве исследований; при этом тромботические осложнения будут являться результатом избыточного ответа организма, что происходит, чтобы ограничить распространение опухоли [1]. Существует ряд патогенетических механизмов, которые способствуют развитию гиперкоагуляции у больных со злокачественными новообразованиями. Главными из них являются: общепатологические факторы, связанные с ответом организма на присутствие опухоли (воспаление, очаговые некрозы, острофазовая реакция, диспротеинемия, гемодинамические нарушения); определенные факторы, реализуемые опухолевыми клетками и связанными опухолью макрофагами (прокоагулянтная, фибринолитическая активность раковой клетки, активация агрегации тромбоцитов, активация макрофагов, повреждение и экспрессия эндотелиальных факторов, неоангиогенез) [2, 3].

Также дополнительным фактором, играющим одну из важных ролей в патогенезе тромбозов редкой лока-

лизации, являются наследственные и приобретенные тромбофилии. Тромбозы нетипичных локализаций встречаются крайне редко в популяции – 0,01% по данным аутопсий у пациентов хирургического стационара. Однако при наличии дефицита антитромбина III такое осложнение, как мезентериальный тромбоз, развивается в 10% случаев, при генетических дефектах протеина С – в 6%, а при дефектах протеина S – в 4% случаев. Присутствие антифосфолипидных антител (АФА) также чаще приводит к тромбозам редких локализаций [4].

Клинический случай

Больная Н., 36 лет, обратилась в хирургический стационар с жалобами на боли внизу живота, положительным симптомом раздражения брюшины, болью при надавливании на область аппендикса, субфебрильную температуру. В анализах крови был обнаружен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

С диагнозом «острый аппендицит» больной в экстренном порядке была проведена лапароскопия, однако был обнаружен интактный аппендикс. Проведена ревизия брюшной полости: обнаружены отечные синюшные придатки справа без признаков перекрута кисты яичника, несколько увеличенная и умеренно болезненная матка. Была выполнена рутинная коагулограмма, которая не выявила никаких значительных изменений. С диагнозом «острый эндометрит, острый сальпингоофорит» больная была переведена в гинекологическое отделение стационара.

Была назначена антибиотикотерапия, инфузионная терапия, симптоматическая обезболивающая терапия, так как боли справа продолжали беспокоить. Однако видимого эффекта от лечебных мероприятий не наблюдалось в течение 2 дней; более того, боли стали распространяться на правую ногу, и стала нарастать синюшность и отечность правой ноги.

Была проведена КТ органов малого таза; обнаружены: тромбоз яичниковой вены справа, тромбоз правой общей подвздошной вены, увеличение параметральных и общих подвздошных лимфатических узлов, наличие опухоли без четких границ с преимущественно центрипетальным ростом в области матки.

На фоне тромболитической и антикоагулянтной терапии с применением Бемипарина натрия (Цибор) была проведена аспирационная биопсия эндометрия, получен результат: низкодифференцированная аденокарцинома.

С диагнозом «низкодифференцированная аденокарцинома матки T2N1M0, тромбоз правой подвздошной и правой яичниковой вены» больная была переведена в онкогинекологическое отделение. На фоне продолжавшейся антикоагулянтной терапии (инъекция Бемипарина натрия в дозе 3500 МЕ была сделана за 4 часа до проведения оперативного вмешательства) была выполнена операция пангистерэктомии с лимфодиссекцией (операция Вертгейма); также на операцию были приглашены сосудистые хирурги для

проведения тромбэктомии и постановки кава-фильтра. При проведении операции кровопотеря составила 1200 мл; была проведена инфузия 400 мл плазмы и 1200 мл реополиглюкина.

В послеоперационном периоде был назначен Бемипарин натрия по 3500 МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней. На 11 день больная была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией принимать Ривароксабан по 20 мг 1 раз в день.

Из анамнеза было выяснено, что у пациентки было 5 беременностей: первая (в 23 года) закончилась самопроизвольным прерыванием на раннем сроке 6-8 недель; вторая беременность (в 25 лет) сопровождалась угрозой прерывания с раннего срока, протекала с явлениями преэклампсии и признаками фетоплацентарной недостаточности, закончилась преждевременными родами живым плодом массой 2500 кг на сроке 35 недель. На пятый день после родов пациентка отметила затуманивание зрения и сужение поля зрения слева, что было расценено как преходящее изменение, связанное с повышением артериального давления на фоне преэклампсии. Специального лечения назначено не было.

В дальнейшем больной была рекомендована гормональная контрацепция, на фоне приема которой через 5 месяцев развился тромбоз вен правой голени; был проведен курс тромболитической и антикоагулянтной терапии, какой именно – уточнить затрудняется. В дальнейшем больная применяла барьерные методы контрацепции; последующие беременности в 29, 32 и 33 года закончились медикаментозным прерыванием беременности. Последнее прерывание беременности осложнилось острым эндометритом, сальпингоофоритом на фоне неполного прерывания, по поводу которого получала стационарное лечение.

По причине осложненного акушерско-гинекологического анамнеза после последнего прерывания беременности в 33 года предпочитала не наблюдаться у гинеколога, не обращала внимания на периодические выделения из половых путей, последние 3 года гинеколога не посещала.

Из семейного анамнеза: мать пациентки страдает хроническим рецидивирующим тромбозом нижних конечностей, была оперирована по поводу варикозной болезни нижних конечностей. Бабушка со стороны матери также страдала тромбозом. Отец пациентки перенес 2 эпизода инфаркта миокарда.

Нами было проведено углубленное обследование для выявления генетических и приобретенных форм тромбофилии. Была обнаружена сочетанная форма тромбофилии: циркуляция АФА в высоком титре (более 80 GPL); также был обнаружен ряд генетических форм тромбофилии – гетерозиготная мутация фактора FV Leiden, а также гомозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T. Также была выявлена гипергомоцистеинемия до 36 мкмоль/л, подтвержденная в двух лабораторных тестах с интервалом в 12 недель.

Обсуждение

В клинической практике скрыто протекающий процесс роста опухоли зачастую проявляет себя только в виде тромбоза – как и получилось в случае с пациенткой Н. В целом, тромботические осложнения относятся к наиболее часто встречающимся паранеопластическим синдромам.

Иммунная система достаточно эффективно противостоит неконтролируемому росту злокачественно трансформированных клеток; в ответ на это раковые клетки формируют барьер из фибрина с тем, чтобы замаскировать себя от эффекторов иммунной системы. Волокна фибрина формируются в любой опухолевой ткани и особенно активно – в зоне пролиферации раковых клеток. Фибриновый барьер формируется за счет избыточной стимуляции фибринолиза [5, 6]. С этой целью опухолевые клетки активируют компоненты системы гемостаза, а также макрофаги, что запускает процесс формирования фибрина, в котором, кроме всего прочего, участвуют провоспалительные цитокины TNF α , IL-1, IL-6, IL-8 и другие активные молекулы [7, 8]. Таким образом, раковые клетки формируют фибриновую сетку как механический барьер от клеток иммунной системы.

Малигнизированные клетки также напрямую активируют коагуляционный каскад или могут ингибировать антикоагулянтную систему эндотелия, тромбоцитов, моноцитов, макрофагов, что в конечном итоге ведет к тромбозам. Кроме того, механическое сдавление массой опухоли, а также ее инвазия в кровеносные сосуды вызывают, по меньшей мере, локальный стаз [9-11].

Ряд заболеваний зачастую усугубляет тромботическую готовность за счет дополнительного извращения регуляции системы гемостаза, что приводит к тромботическим осложнениям. К заболеваниям, повышающим риск развития тромбоза относятся:

- сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца;
- системные заболевания соединительной ткани, а также поражающие преимущественно сосудистое русло;
- болезни печени и почек;
- эндокринные заболевания, в особенности сахарный диабет.

У пациентки Н. как раз и были обнаружены семейные факторы риска по сердечно-сосудистым заболеваниям: рецидивирующий инфаркт у отца и патология сосудов у матери и бабушки Н.

Но наиболее значимым тромботическим фактором является циркуляция АФА и наличие генетических форм тромбофилии, что и было выявлено у Н. в процессе более углубленного обследования.

На фоне обнаруженных множественных генетических факторов тромбофилии у Н., особенно в сочета-

нии с циркуляцией АФА, можно поднять вопрос правильности оценки ситуации с затуманиванием зрения и сужением поля зрения слева, которое пациентка отметила на пятый день после родов. Вероятнее всего, речь могла идти о нераспознанном тромбозе вен сетчатки, который протекал на фоне преэклампсии, что также является следствием развития тромбофилии.

Также значимым анамнестическим фактором, могущим указать на наличие у пациентки Н. генетических и приобретенных факторов тромбофилии, может явиться эпизод тромбоза вен правой голени, развившейся на фоне применения гормональной контрацепции. Однако и тогда не было проведено углубленного исследования системы гемостаза, которое могло бы указать на наличие изменения уровней ТАТ, F1+2, Д-димера, протеинов С и S, а также определить наличие циркулирующих АФА.

В частности, у пациентки Н. была выявлена гетерозиготная мутация фактора FV Leiden и гомозиготная форма мутации гена MTHFR C677T.

В результате мутации FV Leiden нарушается функционирование системы протеина С, являющегося важнейшим естественным антикоагулянтом. В норме активированный протеин С (APC), расщепляя пептидные связи FV/Va и VIII/VIIIa, ингибирует коагуляцию. Протеин S дополнительно стимулирует APC-зависимое расщепление FVa, в то время как для инактивации FVIIIa необходимо взаимодействие протеина S, APC и модифицированного под действием APC фактора V [12-14].

Под действием комплекса тромбомодулин-тромбин и в присутствии FVa в 50 раз увеличивается активация протеина С. В норме FV опосредует две противоположные функции: антикоагулянтную – после кливажа под действием APC и прокоагулянтную – после превращения из неактивной формы V в активную форму Va под действием FXa и тромбина. Этот механизм регуляции путем отрицательных обратных связей между компонентами антикоагулянтной и прокоагулянтной систем необходим для ограничения распространения процессов тромбообразования.

Мутация FV Leiden имеет двойной эффект: она ведет не только к деградации фактора VIIIa, но и нарушается деградация фактора Va с помощью APC. Как следствие, FVa, образующийся в результате активации тромбином неактивной формы FV, персистирует большее время на поверхности мембран, где образует протромбиназные комплексы с FXa. В результате усиливается активация FV и FVIII, стимулируется образование тромбина, что в итоге приводит к гиперкоагуляции. Отражением этого является увеличение в плазме уровней комплексов тромбин-антитромбин и фрагментов активации протромбина (F1+2) у пациентов с наследственной APC-резистентностью. Однако, APC гораздо медленнее, чем в норме, но сохраняет способность расщеплять и мутантный FV. Возможно, это отчасти защищает носителей мутации FV Leiden от возникновения тромбозов.

Мутация FV Leiden оказывает эффекты и на фибринолитические свойства фактора V, кроме влияния на кофакторную активность фактора V, что проявляется замедлением процессов фибринолиза. Профибринолитические свойства APC хорошо известны. Для укорочения времени лизиса сгустка, содержащего FV Leiden, от 140 минут до 50 минут требуется в 10 раз больше APC, чем для лизиса сгустка, содержащего нормальный фактор V [15]. APC не влияет на лизис сгустка, содержащего мутантный FV Leiden или нормальный фактор V, в отсутствие тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (TAFI). TAFI активируется под влиянием комплекса тромбомодулин-тромбин, отщепляет терминальные лизиловые остатки от фрагментов фибрина и тем самым уменьшает интенсивность процессов фибринолиза, предотвращая связывание плазмина и тканевого активатора плазмино-гена (t-PA) с фибрином. У пациентов с FV Leiden, таким образом, нарушение профибринолитического ответа на APC является TAFI-зависимым. У пациентов с мутацией FV Leiden этот феномен представляет один из важных механизмов протромботической тенденции [16-18].

Гомоцистеин влияет на многие механизмы, участвующие в тромбообразовании: сосудисто-тромбоцитарное звено, коагуляционный каскад, окислительно-восстановительные реакции, эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов. Особенно актуально, что в присутствии онкологического процесса одним из основных прокоагулянтных факторов опухолевой ткани является тканевый фактор (TF), экспрессия которого дополнительно увеличивается при повышенном уровне гомоцистеина. Гомоцистеин, блокируя взаимодействие мембранного белка тромбомодулина с тромбином, которое необходимо для активации протеина C, в итоге ингибирует естественные антикоагулянтные механизмы и препятствует связыванию антитромбина III с гепаран-сульфатом, входящим в состав эндотелия [19, 20].

Нарушение превращения плазминогена в плазмин и снижение фибринолитической активности также происходит за счет повышения уровня гомоцистеина, который уменьшает количество участков связывания аннексина II с t-PA. Кроме того, гомоцистеин изменяет метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах, что приводит к 30-40% увеличению синтеза тромбоксана A_2 .

Процесс роста опухоли сопровождается повреждением функции эндогенных антикоагулянтов, снижением уровней естественных антикоагулянтов – антитромбина III и протеина S, а также повышением некоторых циркулирующих прокоагулянтов: фактора V, фибриногена, фактора фон Виллебранда, фрагментов протромбина 1+2 и Д-димера. Фактически индуцируется процесс хронического внутрисосудистого свертывания крови [21].

Возвращаясь к диагностическому поиску на этапе первичной диагностики, Н. была проведена рутинная

коагулограмма, которая даже на фоне свершившегося обширного тромбоза не выявила значимых изменений. Действительно, показатели коагулограммы никоим образом не способны показать тенденцию к развитию тромбоза, а только риск кровотечения. В случае с Н., если бы своевременно была проведена гемостазиограмма, то риск тромбоза был бы оценен адекватно, и при своевременно проведенном КТ, возможно, удалось бы избежать распространения тромбоза на общую подвздошную вену.

Опухолевая клетка играет ключевую роль в запуске коагуляционного каскада через сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза: тромбоциты, циркулирующие в крови в неактивном состоянии, включаются в комплексы «тромбоцит–опухолевая клетка». В результате происходит морфологическая и биохимическая модификация тромбоцитов в присутствии раковых клеток; при этом специфические гликопротеины на поверхности тромбоцитов могут связывать фибриноген, фибрин, фактор фон Виллебранда, что, в свою очередь, инициирует их адгезию и агрегацию. В результате происходит повышенная инкорпорация тромбоцитов в фибриновые сгустки и тромбы, что делает последние более резистентными к фибринолизу [22]. Также опухолевые клетки способны синтезировать АДФ. АДФ является наиболее важным агентом, с помощью которого тромбоцит активирует сам себя, в то время как коллаген и тромбин способствуют лишь секреции тромбоцита. АДФ вызывает изменение формы, дегрануляцию и агрегацию тромбоцитов. Результатом активации свертывания является осаждение фибрина на поверхности опухолевой ткани.

При наличии злокачественного новообразования тромбоциты участвуют как в защитных реакциях организма по ограничению распространения опухоли, так и способствуют ангиогенезу, росту опухоли и метастазированию [23].

Процесс опухолевого роста и метастазирования можно подразделить на следующие этапы:

1. адгезия опухолевой клетки к тромбоциту и его активация;
2. активизированные тромбоциты генерируют тромбин на поверхности, что стимулирует вторую волну адгезии опухолевых клеток к тромбоцитам и эндотелию, и в конечном итоге ведет к росту опухоли и метастазированию;
3. опухолевые клетки в комплексе с тромбоцитами значительно лучше выживают в кровеносном русле;
4. тромбоцитарные эмболы, включающие в себя опухолевые клетки, вызывают ишемическое повреждение эндотелия, что ведет к стимуляции его адгезивных свойств;
5. в близком контакте с опухолевыми клетками активизированные тромбоциты секретуют медиаторы, увеличивающие проницаемость сосудистой стенки, облегчая таким образом инвазию опухолевой клетки;

6. в очаге метастаза рост опухоли поддерживают тромбоцитарные факторы роста;

7. процессу неоангиогенеза в метастатическом очаге способствуют активированные тромбоциты, являясь источником факторов ангиогенеза.

Заключение

При своевременном выявлении генетических форм тромбофилии в сочетании с циркулирующими антифосфолипидными антителами и назначении корректирующей терапии, возможно, удалось бы избежать такого распространения онкологического процесса. Это еще раз указывает на необходимость тщательного

изучения семейного и личного анамнеза и учет в процессе диагностического поиска возможных рисков тромботических осложнений.

У Н. выявлена сочетанная форма тромбофилии, что неоднократно приводило к тромботическим осложнениям, с учетом наличия местно распространенного злокачественного новообразования. Пациентка Н. относится к группе крайне высокого риска по развитию тромботических осложнений. На основании этого пациентке Н. нами была назначена перманентная антикоагулянтная терапия. При пожизненном применении антикоагулянтной терапии прогноз для жизни благоприятный.

Литература / References:

- Keeling D., Klok F.A., Le Gal G. Controversies in venous thromboembolism. 2015. *Blood Rev.* 2016; 30 (1): 27-33.
- Thalin C., Blomgren B., Mobarrez F., Lundstrom A., Laska A.C., von Arbin M. et al. Trousseau's Syndrome, a Previously Unrecognized Condition in Acute Ischemic Stroke Associated With Myocardial Injury. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2014; 2 (2): 1-6.
- Semb V.B., Tveit A. Limited malignancy screening of patients with idiopathic venous thromboembolism. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2014; 134 (4): 407-1.
- Sebastiani G.D., Iuliano A., Cantarini L., Galeazzi M. Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. *Autoimmun Rev.* 2016; 15 (5): 433-9.
- Chen F., Wang M.J., Li J., Yan C.E., Han X.H., Wu Z.Y., Qi J. Plasma D-dimer value as a predictor of malignant lymph node involvement in operable non-small cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2015; 36 (12): 9201-7.
- Zhang M.H., Xu X.H., Wang Y., Linq Q.X., Bi Y.T., Miao X.J. et al. A prognostic biomarker for gastric cancer with lymph node metastases. *Anat Rec (Hoboken).* 2013; 296 (4): 590-4.
- Tozzoli R., D'Aurizio F., Falcomer F., Basso S.M., Lumachi F. Serum Tumor Markers in Stage I-II Breast Cancer. *Med Chem.* 2016; 12 (3): 285-9.
- Martinez-Lostao L., Anel A., Pardo J. How Do Cytotoxic Lymphocytes Kill Cancer Cells? *Clin Cancer Res.* 2015; 21 (22): 5047-56.
- Duffy M.J., McGowan P.M., Harbeck N., Thomssen C., Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res.* 2014; 16 (4): 428.
- Ansari D., Ansari D., Andersson R., Andrén-Sandberg A. Pancreatic cancer and thromboembolic disease, 150 years after Trousseau. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015; 4 (5): 325-35.
- Couturaud F., Meyer G., Mottier D. Thrombophilia and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism – Reply. *JAMA.* 2015; 314 (18): 1976.
- Pabinger I., Ay C., Dunkler D., Thaler J., Reitter E.M., Marosi C. et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients – results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost.* 2015; 13 (1): 17-22.
- Kovac M., Kovac Z., Tomasevic Z., Vucicevic S., Djordjevic V., Pruner I., Radojkovic D. Factor V Leiden mutation and high FVIII are associated with an increased risk of VTE in women with breast cancer during adjuvant tamoxifen – results from a prospective, single center, case control study. *Eur J Intern Med.* 2015; 26 (1): 63-7.
- Segers O., Simioni P., Tormene D., Bulato C., Gavasso S., Rosing J., Castoldi E. Genetic modulation of the FV(Leiden)/normal FV ratio and risk of venous thrombosis in factor V Leiden heterozygotes. *J Thromb Haemost.* 2012; 10 (1): 73-80.
- Cooper P.C., Rezende S.M. An overview of methods for detection of factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutations. *Int J Lab Hematol.* 2007; 29 (3): 153-62.
- White C.W., Thomason A.R., Prince V. Recurrent venous thromboembolism in a patient with heterozygous factor V Leiden mutation. *Hosp Pharm.* 2014; 49 (8): 748-51.
- Zhang P., Zhang J., Sun G., Gao X., Wang H., Yan W. et al. Risk of Budd-Chiari syndrome associated with factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e95719.
- Van Cott E.M., Khor B., Zehnder J.L. Factor V Leiden. *Am J Hematol.* 2016; 91 (1): 46-9.
- Naushad S.M., Reddy C.A., Kumaraswami K., Divyya S., Kotamraju S., Gottumukkala S.R., Digumarti R.R., Kutala V.K. Impact of hyperhomocysteinemia on breast cancer initiation and progression: epigenetic perspective. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 68 (2): 397-406.
- Heit J.A. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol.* 2012; 87 (Suppl 1): S63-7.
- Falanga A., Russo L., Milesi V. The coagulopathy of cancer. *Curr Opin Hematol.* 2014; 21 (5): 423-9.
- Levi M. Cancer-related coagulopathies. *Thromb Res.* 2014; 133 (Suppl 2): S70-5.
- Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the «villain» to do evil. *Int J Cancer.* 2016; 138 (9): 2078-87.

Сведения об авторе:

Воробьев Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Vorobiev Alexander Viktorovich – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Zemlyanoi val, 62, Moscow, Russia, 109004. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Makatsariya Aleksander Davidovich – MD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Zemlyanoi val, 62, Moscow, Russia, 109004. E-mail: gemostasis@mail.ru.