АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 1

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 1

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ISSN 2313-7347

© Коллектив авторов, 2016

DOI: 10.17749/2313-7347.2015.10.1.084-098

ЗНАЧЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Макацария А.Д.[1], Воробьёв А.В.[1], Чабров А.М.[2], Савченко А.А.[2], Мищенко А.Л.[1]

[1] ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

[2] Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

Злокачественные новообразования являются фактором риска развития тромботических осложнений, в то же время активация системы гемостаза способствует росту и метастазированию опухолевой ткани. В статье приводятся современные представления о патогенетических особенностях взаимодействия системы гемостаза и иммунной системы в условиях опухолевого роста. Первую категорию такого рода факторов мы обозначаем как «специфические опухоль-зависимые», вторую – как «общепатологические» факторы риска, третью – как «терапия-зависимые» факторы риска. Патогенез взаимодействия «система гемостаза – опухолевая ткань – иммунная система» включает факторы, связанные с ответом на опухоль: воспаление, острофазовая реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения, а также специфические факторы, обусловленные самими опухолевыми клетками и связанными с опухолью макрофагами. А именно: прокоагулянтная и фибринолитическая активность раковых клеток, их взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами и эндотелием, неоангиогенез, лечебные мероприятия (химиотерапия, гормонотерапия). 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

Злокачественные новообразования, тромботические осложнения, система гемостаза, метастазирование опухолевой ткани, иммунная система, ДВС-синдром, тромбофилия, воспаление, гемодинамические нарушения, неоангиогенез, патогенез тромботических осложнений, онкологические больные, профилактика тромбозов, нарушения гемостаза, TF, VEGF.

Статья поступила: 14.12.2015 г.; **в доработанном виде:** 27.01.2016 г.; **принята к печати:** 16.02.2016 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

Макацария А.Д., Воробьёв А.В., Чабров А.М., Савченко А.А., Мищенко А.Л. Значение иммунной системы в патогенезе тромботических осложнений у онкологических больных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 1: 84-98.

PATHOGENIC ASPECTS OF INTERACTION BETWEEN THE TUMOR TISSUE AND HEMOSTATIC SYSTEM

Makatsariya A.D.[1], Vorobev A.V.[1], Chabrov A.M.[2], Savchenko A.A.[2]

[1] First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

[2] Cancer clinical dispensary №1 Department of Health of Moscow

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Summary

Cancer is a risk factor for thrombotic complications, while activation of the hemostatic system contributes to the growth and metastasis of the tumor tissue. The paper presents the modern ideas of the pathogenetic features of the interaction of the hemostatic system and immune systems in terms of tumor growth. First category of such factors we refer to as "specific tumor-dependent", the second – as "general pathological risk factors", the third – as "therapy-dependent" risk factors. Pathogenesis of interaction "hemostatic system – tumor tissue – immune system" includes factors related to the response to the tumor: inflammation, acute phase reaction, dysproteinemia, focal necrosis, hemodynamic abnormalities, as well as specific factors caused by the tumor cells and tumor-associated macrophages. Namely: procoagulant and fibrinolytic activity of cancer cells and their interaction with platelets, mononuclear macrophages and endothelium, angiogenesis, iatrogenic aspects (chemotherapy, hormone therapy). 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

Malignancies, thrombotic complications, hemostatic system, metastasis of tumor tissue, the immune system, DIC, thrombophilia, inflammation, hemodynamic disorders, angiogenesis, pathogenesis of thrombotic complications, cancer patients, prevention of thrombosis, hemostasis disorders, TF, VEGF.

Received: 14.12.2015; **in the revised form:** 27.01.2016; **accepted:** 16.02.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Makatsariya A.D., Vorobev A.V., Chabrov A.M., Savchenko A.A., Mishchenko A.L. Pathogenic aspects of interaction between the tumor tissue and hemostatic system. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 1: 84-98 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.
E-mail address: gemostasis@mail.ru (Makatsariya A.D.).

Введение

Традиционный подход к лечению злокачественных опухолей заключается в том, что максимум внимания уделяется лечению основного заболевания (то есть хирургическому вмешательству) и борьбе с метастазами (то есть лучевой, химио- и гормонотерапии), но не вмешательству в сам процесс метастазирования с целью его ограничения. Таким образом, полностью упускается из виду взаимовлияние как опухолевой ткани на систему гемостаза, так и системы гемостаза на рост и распространение новообразования.

По современным представлениям, тромбозы вен и артерий, тромбоэмболии, хронический синдром диссеминированного или локального внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) являются грозными осложнениями у онкологических больных. 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 развиться тромбоз [13].

Актуальность проблемы изучения взаимодействия опухолевой ткани и системы гемостаза и следующие из этого проблемы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных способствуют поиску новых способов эффективной диагностики тромбофилических состояний и методов профилактики этих осложнений с целью снижения преждевременной смертности этих тяжелых больных.

Патогенетические особенности опухолевого роста

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

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

различных прокоагулянтов. Запуск свертывания может рассматриваться как особый тип воспалительной реакции на стимулы типа повреждения стенки сосуда или внутрисосудистой агрегации раковых клеток, или поступление клеток опухоли в кровоток. Увеличение прокоагулянтной активности, присутствие всех компонентов системы коагуляции локально в области расположения опухоли и уменьшенная деятельность противосвертывающей системы ведут к гиперкоагуляции, как результату злокачественного развития [14].

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.

Генерация тромбина и формирование фибрина постоянно обнаруживается у онкологических пациентов, эти процессы приводят к увеличению риска тромбоэмболических осложнений. 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 [12,14]. Таким образом, общепатологический смысл нарушений в системе гемостаза, чаще по типу развития ДВС-синдрома из-за избыточной активации систем коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза, со стороны организма состоит в ограничении распространения опухоли, а со стороны опухоли – в увеличении метастатического потенциала и создании условий для максимально быстрого роста.

Фибрин – «механическая поддержка» для опухоли – способствует ее росту. Осаждение фибрина на поверхности опухоли является барьером для иммунной системы. Вслед за повреждением тканей происходит экстравазация фибриногена из кровеносных сосудов в экстраваскулярное пространство с образованием фибринового матрикса. Воспалительные клетки и эндотелиальные клетки мигрируют в такой матрикс и стимулируют процессы репарации. Через какое-то время гель фибрина преобразовывается в зрелую васкуляризированную соединительную ткань путем активации ангиогенеза [21].

Во время развития онкологического процесса определяющую роль играет взаимодействие между опухолевой тканью, системой гемостаза и иммунной системой. Иммунная система, с одной стороны, является системой, защищающей организм от внешних воздействий, с другой – препятствует распространению эндогенных патологических процессов. Однако в тесном взаимодействии с системой гемостаза иммунный ответ может, в свою очередь, спровоцировать развитие одного из самых грозных патологических процессов – тромбоза и тромбоэмболии.

Иммунный ответ и процесс коагуляции могут взаимно активировать друг друга, тем самым приводя к формированию порочного круга. В частности, два из основных цитокиновых медиаторов воспаления – интерлейкин-1b (IL-1β) и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α, TNF-α) – обладают прокоагулянтным эффектом *in vivo* и вызывают экспрессию тканевого фактора (ТФ), а также снижают уровень антикоагулянта тромбомодулина на поверхности клеток *in vitro*. Одновременно с этим, помимо функции инициатора процессов коагуляции, тканевый фактор обладает еще и провоспалительной активностью. Повреждение ткани запускает процесс активации коагуляции – тромбин и фактор Xa, взаимодействуя с рецепторами из семейства PARs (рецепторы, активируемые протеазами), дополнительно активируют продукцию провоспалительных цитокинов (см. табл. 1) [5,34].

Компонент системы гемостаза	Механизм	Патогенетический эффект
TFTF	Активация коагуляции в комплексе TF/VIIa Увеличение экспрессии СЭФР	Стимуляция ангиогенеза, увеличение сосудистой проницаемости, образование фибринового матрикса вокруг опухолевых клеток, ингибиция апоптоза
Комплекс TFTF/VIIa	Активация экспрессии VEGF, VEGF-P, ФРФ, MMP-2, активация тромбоцитов	Активация пролиферации, хемоатрактантные свойства, активация протеолиза
Комплекс TFTF/VIIa/Xa	Образование тромбина, фибрина	Образование фибринового матрикса вокруг опухолевых клеток – стимуляция ангиогенеза, дополнительное увеличение экспрессии TFTF
u-PA, t-PA, PAI-1, PAI-2	Активация протеолиза, фибринолиза	Активация пролиферации, увеличение сосудистой проницаемости, стимуляция ангиогенеза
Тромбоциты	Высвобождение факторов роста, экспрессия P-селектина, защита от NK-клеток	Активация пролиферации эндотелия, стимуляция адгезии и агрегации, ингибирование апоптоза

Таблица 1. Роль системы гемостаза в росте и прогрессирование злокачественного новообразования.

Примечание. TFTF – tissue factor (TF, тканевой фактор); VEGF – vascular endothelial growth factor (СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактора роста).

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

В свою очередь, эндотелий тонко реагирует как на провоспалительные, так и на противовоспалительные сигналы, регулирует множество биологических процессов, включая сосудистый тонус, коагуляцию и тромбообразование, воспалительные и иммунные реакции, репарацию и целый ряд метаболических реакций организма. Являясь одной из основных мишеней для цитокинов, сами эндотелиальные клетки вырабатывают широкий спектр цитокинов, факторов роста.

В норме антикоагулянтная и антитромботическая способность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Однако под действием повреждающих факторов изменяется фенотип эндотелиального слоя и проявляется его прокоагулянтная активность. Повреждение эндотелия может быть результатом воздействия различных стимулов, включая механическую травму сосудов, провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6), эндотоксины, атерогенные стимулы (ЛОНП, гомоцистеин), иммунные комплексы.

Впервые понятие «эндотелиальная дисфункция» было предложено в Williams-Kretschmer для обозначения морфологических изменений эндотелия при различных патологических процессах, затем Pober определил термин «эндотелиальная дисфункция» как изменение экспрессии генов в ответ на различные стимулы, что приводит к изменению функциональных свойств эндотелия [14]. С точки зрения иммунологии, ее характеризовали как активацию продукции цитокинов, молекул адгезии, а с точки зрения патологии гемостаза – как нарушение баланса антитромботической и протромботической активности [14,27]. Понятие «эндотелиальная дисфункция» отражает генерализованное нарушение всех функций эндотелия, что сопровождается нарушением регуляции сосудистого тонуса и проницаемости, увеличением прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической и провоспалительной активности эндотелиального слоя.

Было выделено два типа ответа эндотелия на воздействие повреждающего фактора: стимуляция эндотелиальных клеток, при которой не происходит изменения экспрессии генов (экспозиция субэндотелиального матрикса, выброс P-селектина, фактора фон Виллебранда (vWF), PAF из гранул эндотелиоцитов), и активация эндотелиальных клеток, которая наблюдается через 4-6 ч после начала действия провоспалительного стимула и характеризуется изменением экспрессии генов (синтез клеточных молекул адгезии – E-селектина, CAM-1, VCAM-1; цитокинов – 1L-1, IL-6; хемокинов – IL-8, MCP-1; тканевого фактора – TF) [12].

При повреждении эндотелия его поверхность из антитромботической превращается в протромботическую. Происходит обнажение проадгезивной поверхности субэндотелиального матрикса, компоненты которого, прежде всего коллаген, vWF, участвуют в адгезии и агрегации тромбоцитов и способствуют образованию тромбоцитарных сгустков [26].

Одним из важнейших цитокинов, оказывающих влияние на сосудистый компонент гемостаза, является фактор некроза опухоли α (ФНО-α), синтезируемый активированными макрофагами и некоторыми другими клетками. Действие ФНО-α на функции эндотелия многообразно: он вызывает выраженное увеличение тромбопластиновой прокоагулянтной активности, одновременно угнетая антикоагуляционное звено: наблюдается истощение тромбомодулин-зависимой активации протеина C тромбином и снижение формирования функционально активного комплекса протеин C/протеин S на клеточной поверхности. Под влиянием ФНО-α отмечено выраженное изменение фибринолитического потенциала – уменьшение продукции эндотелиальными клетками активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) и нарастание синтеза ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1). *In vitro* ФНО-α вызывает значительные морфологические изменения в цитоскелете эндотелиальных клеток и подавляет их пролиферативную активность, обладает непрямым цитопатическим эффектом посредством стимуляции высвобождения IL-1 моноцитами и эндотелием, вследствие чего происходит усугубление вызванных ФНО-α морфофункциональных изменений в клетках и тканях [5,15,27].

Тромбоцит-лейкоцитарные взаимодействия также включают этапы связывания, активации, и окончательной прочной адгезии. На моделях мышей было показано, что в условиях снижения скорости кровотока в образующихся тромбах до 30% клеточного состава составляют клетки лейкоцитарного ряда, в частности 70% нейтрофилов и 30% моноцитов. Причем адгезия лейкоцитарных клеток в условиях снижения скорости кровотока происходит к интактному эндотелию, что, в свою очередь, вызывает экспрессию P-селектинов, фактора Виллебранда и E-селектинов. Затем происходит адгезия и активация тромбоцитов, за счет экспрессии P-селектинов, и формирование тромба на интактном эндотелии, что, в свою очередь, вызывает гипоксию и следующую за ней дополнительную экспрессию селектинов и vWf [26,28].

Различные факторы роста, выделяемые активированными тромбоцитами вследствие разрушения а-гранул, регулируют процессы клеточной пролиферации. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF –Platelate-Derivated Growth Factor) способствует пролиферации ГМК и играет важную роль в развитии атеросклероза. CTAP III (Connective Tissue-Activating Peptid III, то есть пептид, активирующий соединительную ткань) вызывает пролиферацию фибробластов.

Селектины представляют собой мембранные гликопротеины, состоящие из экстрацеллюлярного домена, который включает N-терминальный лектиноподобный Ca^{2+}-зависимый домен и короткую последовательность пептидов, подобную эпидермальному фактору роста, а также трансмембранный и цитоплазматиче-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ский домены. Различают три вида селектинов: L-, P- и E-селектины.

L-селектины экспрессируются на поверхности практически всех лейкоцитов и обеспечивают их взаимодействие с эндотелием, а также с другими лейкоцитами.

P-селектины хранятся в α-гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel-Palade эндотелиальных клеток и обеспечивают взаимодействие этих клеток с лейкоцитами. Под действием активаторов тромбоцитов (тромбина, гистамина) и эндотелиоцитов происходит мгновенный выброс P-селектина из секреторных гранул и его экспрессия на поверхности клеток. Максимальная экспрессия P-селектина на мембранной поверхности тромбоцитов и эндотелиоцитов наблюдается в течение 5-10 мин. после воздействия стимуляторов и постепенно снижается в течение 30-60 мин. вследствие эндоцитоза.

E-селектин экспрессируется эндотелиальными клетками в ответ на воздействие эндотоксина или провоспалительных цитокинов (IL-1β, ФНО-α). Пик экспрессии E-селектина наблюдается через 4 ч после экспозиции цитокинов, затем его уровень падает в течение 12-24 ч за счет интернализации. Экспрессия E-селектина вовлечена в начальные стадии формирования органных повреждений, особенно почек, легких и печени на модели сепсиса у животных и сопровождается быстрым поступлением нейтрофилов в эти органы [16,26,34].

Взаимодействие селектин-лиганд обеспечивает передачу сигнала внутрь лейкоцита, а также потенцирует действие активаторов лейкоцитов. Так, моноциты синтезируют цитокины только при инкубации с P-селектином и PAF, но не секретируют их при инкубации с P-селектином или с PAF по отдельности.

Активация экспрессии молекул адгезии является ключевым звеном ответа организма на воздействие провоспалительных стимулов. Дифференцированная экспрессия селектинов, интегринов и их рецепторов регулирует аккумуляцию лейкоцитов в тканях. Такая множественная система контроля обеспечивает реакцию организма на различные повреждающие агенты: миграцию нейтрофилов в ткани, пораженные бактериями, ответ эозинофилов на аллергические медиаторы, транспорт лимфоцитов в область, инфицированную внутриклеточными патогенами [12,27].

Роль клеточных взаимодействий в регуляции процессов коагуляции и воспаления

Тромбоциты имеют огромное значение в развитии тромбообразования при системном воспалительном ответе. Под действием провоспалительных агентов наблюдается повреждение эндотелия и обнажение прокоагулянтной поверхности субэндотелиального матрикса, которая содержит различные компоненты, включая коллаген, vWF, витронектин, ламинин, TSP-1, обеспечивающие адгезию и активацию тромбоцитов. VWF связывается с гликопротеином Ib на поверхности тромбоцитов, обусловливая их адгезию; кроме того, vWF является белком острой фазы воспалительного ответа и служит маркером повреждения сосудов при воспалении [12,14,28].

Активация тромбоцитов при воспалении может происходить также и непосредственно под влиянием провоспалительных медиаторов, например PAF. Системная активация коагуляционного каскада при воспалении приводит к генерации большого количества тромбина, который является мощнейшим агонистом тромбоцитов. Под воздействием эндотоксина и цитокинов происходит активация тромбоцитов и выброс стимуляторов агрегации (адреналина, АДФ, серотонина, ТХА2). В результате массивной внутрисосудистой агрегации происходит разрушение и дегрануляция тромбоцитов, что приводит к дальнейшему высвобождению стимуляторов агрегации в плазме и обусловливает явление потенциальной гиперагрегации тромбоцитов.

В последнее время взгляды на механизмы межклеточного взаимодействия претерпели существенные изменения. Традиционно рассматривались только взаимодействия между одинаковыми типами клеток. Благодаря бурному развитию молекулярной биологии были открыты новые классы рецепторов адгезии, что позволило установить природу сложных межклеточных взаимоотношений и расширить представления об их функции и участии в различных патологических процессах.

Важную роль в регуляции процессов коагуляции и воспаления играют взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов. Активированные тромбоциты экспрессируют на своей поверхности P-селектины, в норме хранящиеся в α-гранулах. P-селектины обеспечивают связывание активированных тромбоцитов с моноцитами, ПЯЛ и некоторыми Т-лимфоцитами.

В области геморрагии происходит вовлечение лейкоцитов в состав тромбоцитарных агрегатов. Тромбоцит-лейкоцитарные взаимодействия включают процессы связывания, активации и прочной адгезии. P-селектин тромбоцитов связывается с рецептором PSGL-1, постоянно экспрессируемым на поверхности лейкоцитов. P-селектин, взаимодействуя одновременно с рецепторами на лейкоцитах и на эндотелии, выступает в роли моста, обеспечивающего доставку лейкоцитов к сосудистой стенке. Это способствует вовлечению лейкоцитов в состав тромбоцитарных агрегатов и миграции лейкоцитов через эндотелиальный слой. Кроме того, P-селектины опосредуют передачу внутриклеточного сигнала и участвуют в регуляции экспрессии многих провоспалительных медиаторов. Благодаря адгезии активированных лейкоцитов к тромбоцитам повышается продукция таких факторов, как цитокины, TF, и активируется как система гемостаза, так и воспалительный ответ [16,26,28].

В течение воспалительного процесса лейкоциты взаимодействуют не только с эндотелиальными клетками, но и друг с другом. Этот процесс обеспечивается

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

взаимодействием L-селектинов с лейкоцитарными рецепторами PSGL-1, благодаря чему происходит двусторонняя связь адгезированных лейкоцитов с лейкоцитами, находящимися в кровотоке. Такое взаимодействие обеспечивает вовлечение новых лейкоцитов в воспалительный ответ.

Ключевым звеном развития воспаления является повреждение сосудистого эндотелия (см. рис. 1).

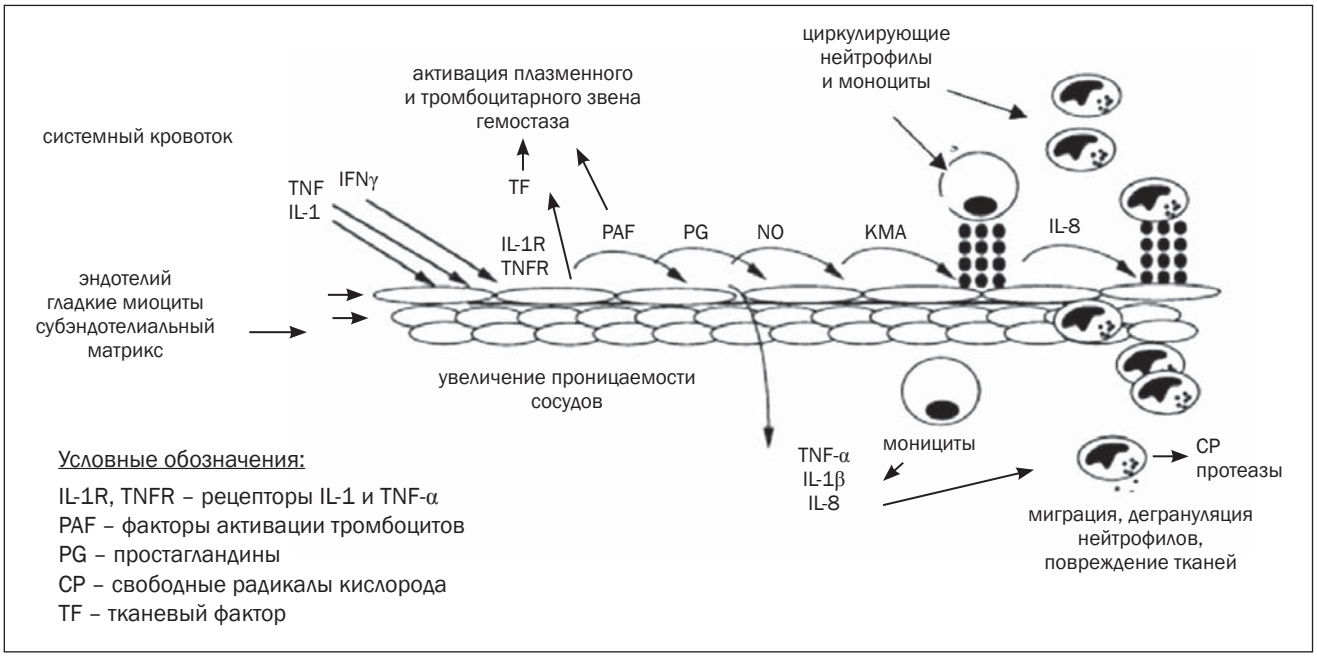

Рисунок 1. Патогенез эндотелиальной дисфункции при воспалении.

Формирование эндотелиальной дисфункции происходит под действием широкого спектра медиаторов воспаления и обусловливает активацию процессов коагуляции, системы комплемента, клеток крови, в первую очередь макрофагов и нейтрофилов. В результате массивного выброса провоспалительных цитокинов происходит непрерывная стимуляция лейкоцитов, макрофагов, их неконтролируемая активация и высвобождение широкого спектра медиаторов воспаления, включая цитокины, фактор активации тромбоцитов (PAF), колониестимулирующие факторы, метаболиты цикла арахидоновой кислоты, тромбоксан А2, простагландины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода, различные протеазы, которые участвуют в повреждении тканей [29].

Мононуклеарные фагоциты лимфоретикулярного инфильтрата опухолей могут влиять на гемостаз путем выработки веществ с прокоагулянтной активностью в ответ на различные воздействия, при этом экспрессируемый уровень прокоагулянтной активности существенно выше, чем у периферических мононуклеарных фагоцитов. В частности, при воспалении активированные моноциты продуцируют тканевой тромбопластин (TF), частично активированный фактор VII, факторы X, IX, II, запуская, таким образом, один из альтернативных путей активации процесса свертывания крови [28,29,32].

Под действием провоспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуляции. В результате обнажения прокоагулянтной поверхности субэндотелиального матрикса увеличивается экспрессия тканевого фактора. Избыточная продукция тромбина, PAF, клеточных молекул адгезии способствует вовлечению в патологический процесс тромбоцитарного звена гемостаза. Неотъемлемой частью патогенеза воспаления является ДВС-синдром, характеризующийся сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления и развитием геморрагических, тромботических и ишемических повреждений.

Связанные опухолью макрофаги являются источником как прокоагулянтной, так и фибринолитической активности, что может способствовать распаду фибрина и компонентов внеклеточного матрикса на поверхности клетки. Помимо активации нормальными физиологическими агонистами, тромбоциты могут активироваться иммуноглобулинами в патологических условиях. При повреждении ткани наблюдается значительное повышение экспрессии активированного протеина С (APC), связанного с моноцитами, и моноцитарного CD 16, а также значительное повышение D-димера и уменьшение уровня антитромбина.

При изучении влияния цитокинов на систему гемостаза установлены следующие закономерности. TNF-α играет ключевую роль в регуляции фибринолиза, однако не является ведущим фактором, активирующим процессы коагуляции. В течение первого часа после внутривенного введения TNF-α происходит выраженная активация фибринолитического ответа,

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

обусловленная увеличением продукции t-PA и u-PA. Впоследствии наблюдается ингибирование фибринолиза за счет стимуляции экспрессии PAI-1 под действием TNF-α. И в то же время введение антител к TNF-α не влияет на эндотоксин-индуцированную активацию коагуляции; соответственно, уровни F1+2 и TAT-комплексов не изменяются. ИЛ-1 вовлечен в активацию как свертывающей, так и фибринолитической системы; ИЛ-6 является медиатором коагуляционного каскада и не затрагивает систему фибринолиза. ИЛ-10 потенциально может тормозить коагуляционный ответ за счет ингибирования экспрессии тканевого фактора. Однако для уточнения влияния экзогенного и эндогенного ИЛ-10 на систему гемостаза требуются дальнейшие исследования [15,22,34].

В свою очередь, активация фибринолитической системы ведет к образованию плазмина. Продукты деградации фибрина, формирующиеся под действием плазмина, обладают провоспалительными свойствами. Это связано с их способностью увеличивать сосудистую проницаемость. Кроме того, ПДФ являются хемоаттрактантами для нейтрофилов. Плазмин также может активировать комплемент по классическому пути. Факторы комплемента запускают многочисленные биологические реакции. Они вызывают лейкопению, повреждение мембраны и дегрануляцию тромбоцитов, гемолиз эритроцитов с выделением эритроцитарного тромбопластина. Компоненты комплемента также обладают провоспалительной активностью. Так, анафилатоксины C3a, C4a, C5a вызывают дегрануляцию тучных клеток, в результате чего происходит выброс целого ряда провоспалительных агентов, включая гистамин, который вызывает сокращение гладких мышц и увеличение сосудистой проницаемости. Компоненты комплемента C3a и C5a активируют адгезию моноцитов и нейтрофилов к эндотелиальным клеткам. Таким образом, активация системы комплемента направлена на привлечение в область тканевого повреждения плазмы, содержащей антитела и фагоциты, необходимые для элиминации патогенного фактора.

Мононуклеарные фагоциты могут влиять на гемостаз путем выработки веществ с прокоагулянтной активностью в ответ на различные воздействия, при этом экспрессируемый уровень прокоагулянтной активности существенно выше, чем у периферических мононуклеарных фагоцитов. В частности, моноциты продуцируют тканевой тромбопластин TF, частично активированный фактор VII, факторы X, IX, II, запуская, таким образом, один из альтернативных путей активации процесса свертывания крови. Особенно велико значение гемокоагуляции мононуклеарного генеза в тканях, где они формируют клеточно-фибриновый вал вокруг очагов воспаления, деструкции или опухолевого роста, что делает указанный барьер менее проницаемым для микроорганизмов и токсинов. Второй такой барьер формируется уже в результате развития ДВС и блокады микроциркуляции в пораженном органе (локальный ДВС-синдром). Таким образом, злокачественная опухоль, являясь, с одной стороны, источником гиперпродукции тромбопластических веществ, «запускает» ДВС-синдром, а с другой – способствует оседанию окутанных фибрином опухолевых клеток в микроциркуляторном русле и возникновению метастазов [32].

Косвенно на наличие тесной связи между системами гемостаза и иммунного ответа может указывать способность НМГ ингибировать лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, являющиеся ключевым звеном процессов воспаления. Наличие анти-Ха активности позволяет блокировать не только коагуляцию, но и процессы воспаления. НМГ обладает также антицитокиновым свойством вследствие подавления продукции важнейшего провоспалительного цитокина TNF-α. НМГ способен подавлять экспрессию TF, индуцированную под влиянием противовоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β).

Одним из ключевых моментов воспалительного ответа является взаимодействие лейкоцитов при помощи P-селектинов с сосудистой стенкой. Показано, что гепарин обладает способностью блокировать такое взаимодействие, что еще раз подтверждает наличие у данного препарата противовоспалительных свойств. В настоящее время ведется разработка и испытания модифицированных производных гепарина, которые в меньшей степени влияют на коагуляцию и основной задачей которых является подавление воспалительного ответа. Интересно, что по последним данным, НМГ обладает большей противовоспалительной активностью по сравнению с НФГ [5].

Особенности функционирования иммунной системы у онкологических больных

В целом у онкологических больных имеются дисфункции клеточного звена иммунной системы:

1) нарушение антигенпредставляющей функции дендритных клеток и эффекторной функции Т-лимфоцитов;
2) уменьшение пролиферативного индекса и экспрессии α и β субъединиц рецептора интерлейкина 2, а также mRNA гранзима B;
3) нарушение баланса «проопухолевых», «противоопухолевых» и «регуляторных» цитокинов.

Эти дисфункции в наибольшей степени характерны для инфильтрирующих опухоль клеток. Активность гуморального звена иммунитета остается нормальной и достаточно долго вообще не зависит от степени опухолевой прогрессии. Более того, нормальная активность гуморальной составляющей иммунитета оказывается фактором, способствующим прогрессированию злокачественного новообразования. Противоопухолевые антитела не только не обладают протективными свойствами, но и экранируют опухолевые клетки от действия эффекторов клеточного иммунитета.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Наиболее существенными причинами, с которыми связана невозможность адекватного иммунного ответа на опухоль, считаются наличие иммунологической толерантности; отсутствие протективных опухолевых антигенов; индуцирование опухолью периферической селекции Т-лимфоцитов и нарушение функций иммунокомпетентных клеток в опухолевом очаге; дисбаланс цитокинов, которые продуцируются инфильтрирующими опухоль лимфоцитами.

Говоря об иммунодепрессии, свойственной любому онкологическому заболеванию, следует иметь в виду, что ее выраженность и механизмы развития на этапах существования единичных малигнизированных клеток, пролиферирующего опухолевого клона и материнской опухоли значительной массы, которая метастазирует в другие органы и ткани, различны. Для начальных стадий наибольшее значение имеет нарушение экспрессии антигенов MHC I и II классов, а также ко-стимулирующих молекул на дендритных клетках и несостоятельность антигенраспознающего рецептора Т-хелперов. Для поздних стадий опухолевой прогрессии характерно снижение значений количественных и качественных показателей клеточного иммунитета, затрагивающих Т-лимфоциты, NK-клетки, цитотоксические моноциты/макрофаги и LAK-клетки.

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 образования фибрина опосредуется присутствующими в зоне опухоли макрофагами, реакция которых на малигнизированные клетки выражается усилением продукции провоспалительных цитокинов TNFα, 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 [12,22].

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 [10].

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. 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 строму 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.

Активаторы плазминогена tPA, uPA и плазмин являются внеклеточными протеолитическими ферментами. Из известных тканевых активаторов плазминогена в системе контроля процессов фибринолиза малигнизированных клеток наиболее активно участвует урокиназа (uPA). Опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности рецептор для урокиназы. Ассоциированная с рецептором урокиназа устойчива к инактивирующим воздействиям физиологических биорегуяторов, выполняет функцию цитопротективного фактора для малигнизированных клеток и инициирует реакции фосфорилирования сигнальных белков фокальной адгезии, которые, в свою очередь, контролируют реакции выживаемости клеток и облегчают прохождение митогенного сигнала. Эта форма урокиназы не теряет протеолитической активности, участвует в образовании плазмина из плазминогена и совместно с ним осуществляет расщепление фибрина в микроокружении опухолевых клеток. Фибринолиз в структуре опухолевой ткани сочетается с депрессией этого процесса вне опухолевой ткани. Депрессию процесса фибринолиза вне опухолевой ткани обеспечивают активированные малигнизированными клетками макрофаги, которые секретируют ингибитор активаторов плазминогена второго типа PAI-2. Параллельно опухолевые клетки секретируют ингибитор активатора плазминогена первого типа PAI-1. Синтез этого ингибитора в опухолевых клетках стимулирует трансформирующий фактор роста TGFβ, образование латентной формы которого в зоне малигнизации инициируется провоспалительными медиаторами. В отличие от урокиназы вне зоны опухоли, ассоциированная с рецептором урокиназа нечувствительна к действию ингибиторов PAI-1 и PAI-2. Влияние PAI-1 и PAI-2 реализуется по отношению к урокиназе, находящейся вне опухолевой зоны, и образование плазмина из плазминогена в нормальной ткани и сосудах подавляется. Итогом подобного дифференцированного воздействия малигнизированных клеток на систему фибринолиза является стабилизация фибриногенеза в ближайшем окружении опухолевой ткани и образование защит-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ной сетки фибрина на границе нормальной и опухолевой ткани [5,8,16].

Значение эндотелиальной активации в патогенезе опухолевого роста

Сосудистые эндотелиальные клетки играют главную роль во всех механизмах, которые способствуют воспалительно-индуцированной активации коагуляции. Во время острой инфекции эндотелий активируется патогенами или посредством медиаторов воспаления. Провоспалительные цитокины, включая ИЛ-1, ФНО-α, индуцируют TFTF в эндотелиальных клетках, который частично «теряется» в растворимой форме. Этот «потерянный» растворимый TFTF и объясняет всю сложность определения эндотелиального TFTF в иммуногистохимических исследованиях на животных. Эти провоспалительные цитокины вызывают угнетение регуляции антикоагулянтных рецепторов TF и EPCR. Растворимый TFTF может также играть и роль ко-фактора при активации ТАФИ (тромбин активированного фибринолитического ингибитора), который медленно угнетает фибринолиз и ведет к ДВС. Применительно к воспалению можно отметить, что уменьшение TFTF и EPCR на поверхностях клеток, как это было продемонстрировано на примере микрососудов больных сепсисом, ведет к увеличению воспалительного ответа *in vivo* [14,34].

Другие важнейшие эндотелиальные клеточные механизмы действуют посредством протеаз активированных рецепторов клеточных (PARs). Эти рецепторы соединяются с клеточными сигнальными факторами, которые регулируют эндотелиально-зависимую релаксацию и контракцию, ангиогенез, сосудистую проницаемость и экспрессию Р-селектина, межклеточных адгезивных молекул (MAM) и сосудистых клеточных адгезивных молекул (CKAM). Фосфорилирование клеточных протеинов имеет обратную зависимость по отношению к экспрессии рецепторов, таким образом, регулируя уровень активности. Тромбин, трипсин и APC являются агонистами PAR-1, PAR-2 активируется главным образом факторами Xa и VIIa. Недавнее исследование кинетики PAR-1 показало, что APC действительно может активировать PAR, но примерно в 104 раза слабее, нежели тромбин, и необходимая концентрация намного выше, чем таковая при эндогенном APC *in vivo*. Таким образом, тромбин считается главным агонистом PAR-1 на эндотелиальных клетках. Активаторы коагуляционной системы, в особенности тромбин, могут стимулировать эндотелиальные клетки на экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8 и моноцитный гемотактический протеин-1 (МНП-1). Эндотелиальные клетки также экспрессируют адгезивные молекулы и фактор роста, что не только существенно для возникновения воспалительного ответа, но также увеличивает коагуляционный ответ. Взаимодействие между тромбоцитами и эндотелиальными клетками, так же как и между тромбоцитами и нейтрофилами, важно при воспалении. В эндотелиальных клетках Weibel-Palade тельца секретируют фактор Виллебранда и Р-селектин, которые поддерживают функцию тромбоцитов. Активированные тромбоциты совместно с лейкоцитами и эндотелиальными клетками поддерживают концентрацию медиаторов при воспалительном ответе. Таковыми медиаторами являются CD40 – лиганд, липоксигеназы, простагландины и т.п. [33].

Важно отметить, что активации коагуляции предшествует быстрая транзиторная активация фибринолиза. Внутривенное введение эндотоксина вызывает быстрый ответ системы фибринолиза. Сначала происходит высвобождение активатора фибринолиза тканевого и урокиназного типа, а затем следует быстрый подъем уровня PAI-1 за счет усиления его экспрессии под действием провоспалительных цитокинов (преимущественно TNF-α и ИЛ-1β). Высокий уровень PAI-1 является прогностически неблагоприятным признаком у пациентов с ДВС-синдромом. Увеличенное образование тромбина определяется по нарастанию в плазме концентрации пептидов F1+2, образующихся при активации протромбина, а также комплексов тромбин – антитромбин (TAT). В то же время, уже через 3 ч после введения эндотоксина ресурсы фибринолитической системы оказываются исчерпанными, и конечным результатом эндотоксинемии является прокоагулянтное состояние [11,15].

Компоненты фибринолитической системы, в частности u-PA и его рецептор u-PAR, принимают участие в регуляции воспалительного ответа, что связано с их способностью модулировать процессы клеточной миграции. u-PAR активирует адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке или к компонентам субэндотелиального матрикса, например к витронектину. Показано, что миграционная и инвазионная способность лейкоцитов коррелирует с уровнем экспрессии u-PAR на их поверхности. Усиление экспрессии u-PAR на активированных мононуклеарах играет роль в их привлечении в зону ишемии у пациентов с инфарктом миокарда. В качестве одного из возможных механизмов активации миграции лейкоцитов называют усиление деградации экстрацеллюлярного матрикса под действием протеаз (эластазы, плазмина, металлопротеаз), продукция которых регулируется при взаимодействии u-PA с его рецептором. Кроме того, при связывании u-PAR с витронектином активируется трансмембранный сигнальный путь, приводящий к синтезу цитокинов и факторов роста [22,23].

Интересно, что в недавних исследованиях обнаружена противовоспалительная активность PAI-1. Последний, связывая витронектин, препятствует взаимодействию интегринов лейкоцитов с экстрацеллюлярным матриксом, таким образом, предотвращая их адгезию и миграцию. К тому же PAI-1 конкурирует с u-PAR за связывание с витронектином, тем самым уменьшая способность последнего активировать адгезию и миграцию лейкоцитов. *In vitro* обнаружена способность PAI-1 ингибировать эндотоксин-индуци-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

рованную продукцию TNF-α мононуклеарами. *In vitro* плазмин усиливает продукцию провоспалительных медиаторов моноцитами за счет активации митогензависимой протеинкиназы [31].

Взаимодействие иммунной и антикоагулянтной систем

Прокоагулянтное состояние при развитии воспаления может прогрессировать вследствие несостоятельности физиологических антикоагулянтных систем. Важнейшее значение при этом имеет эндотелиальная дисфункция.

Повреждение эндотелия приводит к нарушению функции основных регуляторов коагуляционного каскада: AT III, TFPI и антикоагулянтного пути PC, включающего TM, PC и PS, EPCR. Помимо антикоагулянтной функции, эти факторы выступают в роли противовоспалительных агентов.

AT III напрямую связывается с лейкоцитами и способствует снижению экспрессии рецепторов цитокинов и хемокинов. Кроме того, показано, что AT III активирует экспрессию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [10,18].

Важнейшим фактором, обладающим противовоспалительной активностью, является TM. Во-первых, он участвует в активации PC, которому присущи антикоагулянтные и противовоспалительные свойства. Во-вторых, TM активирует TAPI (тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза). TAPI, представляющий собой прокарбоксипептидазу B, отщепляет терминальные лизиловые остатки от фрагментов фибрина, уменьшая интенсивность процессов фибринолиза. TAPI является важнейшим ингибитором компонента комплемента C5a и, таким образом, препятствует комплемент-опосредованному повреждению эндотелия. В-третьих, TM связывает тромбин, блокируя, следовательно, формирование фибрина, активацию тромбоцитов и PARs. Противовоспалительное действие TM связано также с его способностью ингибировать адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию. О важности TM в регуляции процессов воспаления и коагуляции свидетельствуют следующие экспериментальные данные: у мышей с мутантным геном TM при введении эндотоксина отмечается более высокий уровень TNF-α и ИЛ-6 и ускоренное образование тромбов по сравнению с контрольной группой.

TFPI также обладает противовоспалительными свойствами. Ингибируя комплекс TF-VIIa, TFPI препятствует образованию тромбина и реализации его провоспалительных эффектов. Применение рекомбинантного TFPI в высоких дозах препятствует формированию тромбина при сепсисе. Однако физиологических доз TFPI отнюдь не достаточно для модулирования коагуляции при системном воспалении.

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о значении PC не только для регуляции процессов коагуляции, но и как важнейшего модулятора воспалительного ответа. Так, у крыс с дефицитом PC наблюдается более выраженная воспалительная реакция на введение эндотоксина и увеличивается риск летальных исходов, тогда как введение PC приводит к уменьшению тяжести органных нарушений и снижению уровня смертности. APC понижает экспрессию цитокинов и активность лейкоцитов у крыс с эндотоксинемией [20].

Противовоспалительный эффект APC объясняется его способностью ингибировать генерацию тромбина и его взаимодействие с PARs. Кроме того, APC конкурирует с тромбином за связывание с PARs. Таким образом, APC препятствует реализации провоспалительных и прокоагулянтных эффектов тромбина, являющихся ключевыми причинами развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности при воспалении. Противовоспалительное действие APC связано с его способностью ингибировать продукцию моноцитами TNF-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и блокировать E-селектин-опосредованную адгезию лейкоцитов к активированным эндотелиоцитам. Противовоспалительный эффект PC опосредован его связыванием с EPCR. По структуре он гомологичен CD1 (MHC-1). Взаимодействуя с PC, EPCR ингибирует транслокацию NF-kB в ядро и, следовательно, предотвращает синтез цитокинов и молекул адгезии. EPCR также снижает экспрессию тканевого фактора на мононуклеарах при стимуляции эндотоксином и ингибирует апоптоз эндотелиоцитов. Комплекс EPCR-PC может подвергаться эндоцитозу, проникать в клеточное ядро и регулировать транскрипцию определенных генов [21,25]. Однако значение этого процесса пока не определено.

При воспалении наблюдается уменьшение активности всех естественных антикоагулянтных систем организма. Низкий уровень AT III, PC и PS коррелирует со смертностью у пациентов с ДВС-синдромом. При септическом шоке выявляется снижение уровня AT III, нарушение функционирования системы PC.

Снижение уровня PC и AT III при системном воспалении связано с повышенным потреблением антикоагулянтных факторов в условиях активации коагуляционного каскада, с их разрушением под действием эластазы – продукта активированных нейтрофилов, а также с нарушением их синтеза, что является проявлением негативной острофазовой реакции при воспалении. Уменьшение активности системы PC при воспалении происходит еще и вследствие снижения экспрессии EPCR на эндотелии под действием провоспалительных цитокинов. Нарушение биологических функций системы PC происходит также за счет снижения количества TM на эндотелии. Это связано с усилением интернализации и ингибирования транскрипции TM под действием эндотоксина и провоспалительных медиаторов (TNF-α, ИЛ-1β). Кроме того, при воспалении продукты активированных нейтрофилов снижают активность TM за счет окисления и его протеолитической деградации под действием эластазы. В результате протеолиза TM на сосудистом эндотелии в крови и в моче человека при различных патологических

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

состояниях обнаруживается растворимый ТМ. Последний расценивается как маркер эндотелиального повреждения и ассоциированного с ним тромбоза, а также как доклинический маркер гестоза.

Патогенетические аспекты иммунного ответа в процессе опухолевого ангиогенеза

Под термином «эндотелиальные повреждения» понимают такие изменения в эндотелии, которые происходят в результате воздействия повреждающих факторов, таких как механическая травма сосуда, цитокины, атерогенные стимулы (гомоцистеин, липопротеины низкой плотности – ЛНП), липополисахариды (эндотоксины), иммунные комплексы и различные микроорганизмы. Таким образом, различные воспалительные, инфекционные и онкологические заболевания, равно как метаболические расстройства, в результате могут быть связаны с расстройством гемостаза. При ангиопластическом повреждении происходит удаление эндотелиоклеточной поверхности, которая обладает антиадгезивной, антиагрегантной и профибринолитической активностью. Более того, в результате такого повреждения обнажается проадгезивная поверхность протеинов матрикса, таких как коллаген, фибронектин, фактор фон Виллебранда и фосфолипиды, которые связывают тромбоциты и способствуют образованию фибринового сгустка (см. рис. 2).

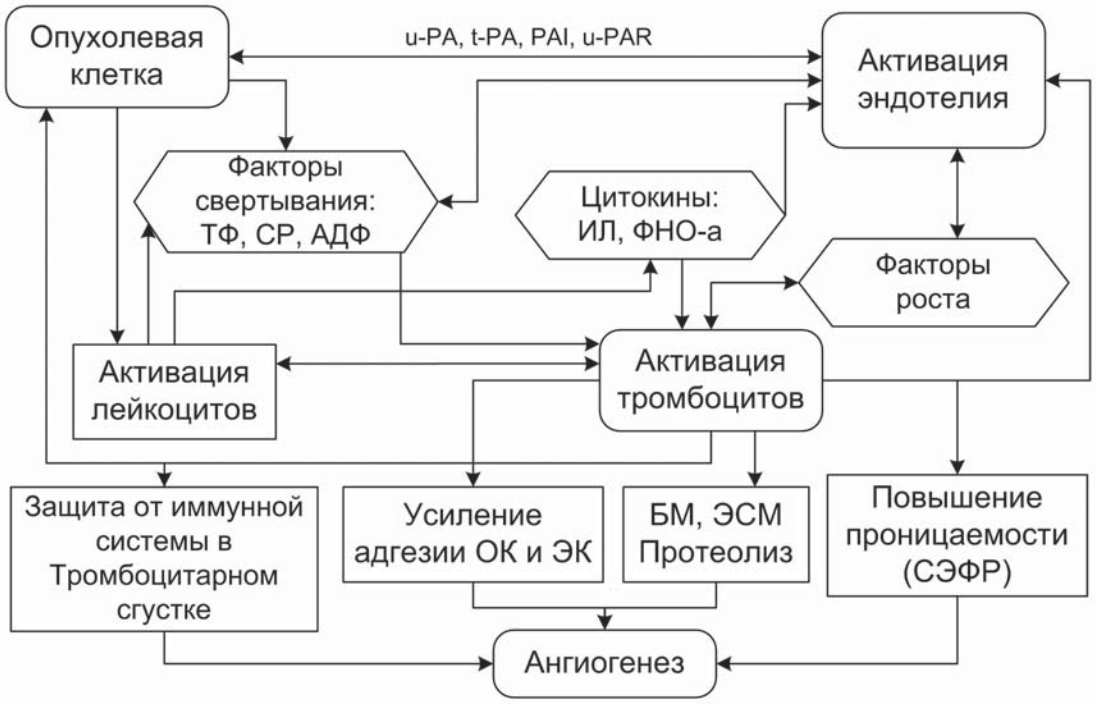

Рисунок 2. Схема опухолевого ангиогенеза.

Опухолевые клетки (ОК) экспрессируют:

а) раковые прокоагулянты, активирующие каскад свертывания:

TF – тканевой фактор,

CP – цистеиновая протеаза, АДФ;

б) активаторы и ингибиторы фибринолиза, а также их рецепторы:

u-PA – урокиназный активатор плазминогена,

t-PA – тканевой активатор плазминогена,

PAI – ингибитор активатора плазминогена,

u-PAR – рецепторы урокиназного активатора плазминогена.

Цитокины, взаимодействующие с эндотелием и путем его повреждения активируют прокоагулянтные свойства эндотелиоцитов:

ИЛ – интерлейкины.

ФНО-а – фактор некроза опухоли.

VEGF – vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР).

Кроме того, опухолевые клетки напрямую взаимодействуют с клетками крови: тромбоцитами, эндотелием, моноцитами.

Общая патология опухолевого неоангиогенеза

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

1) нарушением структурной целостности и функциональной стабильности сосудистого эндотелия опухолевыми клетками и цитокинами;

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

2) активацией тромбоцитов опухолевыми клетками, приводящей к их повышенной адгезии и агрегации;
3) синтезом прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками;
4) прокоагулянтной активностью опухоль-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови.

Заживление раны, образование стромы опухоли и воспаление являются процессами, сопровождаемыми образованием фибрина и продуктов деградации фибрина (FDP). Образование фибрина и FDP стимулирует различные типы ответов сосудистых клеток, направленных на возвращение тканей к нормальному физиологическому состоянию. Ангиогенез требуется для роста и метастазирования злокачественных опухолей. Ангиогенез управляется разнообразными факторами, включая VEGF и антиангиогенный тромбоспондин. Была обнаружена связь между уровнем TFTF и ангиогенной активностью, а также с уровнем VEGF.

Многочисленные доклинические и клинические исследования показали зависимость роста опухоли от процесса ангиогенеза. Активация коагуляционного каскада зачастую обнаруживается у пациентов с раковыми опухолями. Тромбоциты принимают участие в опухоль-индуцированном ангиогенезе, это утверждение основано на фактах, что тромбоциты богаты стимуляторами и ингибиторами ангиогенеза и взаимодействуют с эндотелием. Антитромботическое состояние эндотелия нарушается стимулами, исходящими от опухолевых клеток.

С точки зрения биологии опухоли, местные явления в пределах опухоли и на ее поверхности, а также внешних кровеносных сосудах, имеют главное значение. Формирование фибрина вызвано TFTF, который активирует коагуляционный каскад, активируя фактор X, преобразование протромбина в тромбин и затем фибриногена в фибрин и стабилизацию фибрина. Фибрин – механическая поддержка для опухоли, способствует ее росту. Осаждения фибрина на поверхности опухоли является барьером для иммунной системы. Иммунохимический анализ показал наличие обильной сети капилляров на местах, богатых отложениями фибрина.

Кроме того, фибриноген создает условия для метастазирования. Фибриновая сеть представляет собой временный матрикс, который обеспечивает реваскуляризацию поврежденной ткани. Образование фибрина является результатом активации свертывания крови, которая сопровождает такие процессы, как тромбоз, рост опухоли, воспаление и играет при этом существенную роль в патологическом ответе тканей. Вслед за повреждением тканей происходит экстравазация фибриногена из кровеносных сосудов в экстраваскулярное пространство с образованием фибринового матрикса. Воспалительные клетки и эндотелиальные клетки мигрируют в такой матрикс и стимулируют процессы репарации. Отложения фибрина вокруг опухоли имеет определенные функции, главным образом, осаждение фибрина является основой формирования начальной структуры опухоли. Через какое-то время гель фибрина преобразовывается в зрелую васкуляризированную соединительную ткань путем активации ангиогенеза. Фибрин имеет существенное влияние на воспалительную инфильтрацию опухоли, заключающееся в регулировании формирования стромы и защиты опухоли от иммунной система [24].

Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным соединительнотканным компонентам осуществляется за счет взаимодействия гликопротеиновых рецепторов (GP) тромбоцитов с коллагеном субэндотелиального матрикса или с другими реактивными адгезивными протеинами, включающими vWF, фибриноген, фибронектин, ламинин, витронектин и тромбоспондин.

Рецептором фибриногена на тромбоците является интегрин αIIbβ3. Для взаимодействия с фибриногеном тромбоциты должны быть активированы тромбином, АДФ, адреналином или коллагеном. Эти вещества выбрасываются в значительных количествах при повреждении сосудистой стенки, и, связываясь со специфическими рецепторами на поверхности тромбоцитов, запускают каскад внутриклеточных активаторов. Активирующие влияния приводят к экспрессии рецептора фибриногена и изменению его конформации, что ведет к активации рецептора [9].

Тромбин, кроме того, что участвует в активации коагуляции, играет существенную роль в росте опухоли и метастазировании, увеличивая адгезивные свойства опухолевых клеток и действует как проангиогенный фактор. Рецепторы с высокой аффинностью к тромбину были обнаружены на поверхности опухолевых клеток. Также тромбин стимулирует ингибитор активатора плазминогена ткани (t-PAI), ингибируя фибринолитическую систему.

Не все опухоли характеризуются таким типом местного взаимодействия с системой коагуляции. Существует множество типов опухолей, не выделяющих TF и не вызывающих образование тромбина, но экспрессирующие тканевой активатор плазмогена (t-PA), особенно урокиназный (u-PA). Деградация внеклеточных матричных белков облегчена чрезмерной экспрессией u-PA, t-PA и u-PAR (рецептор урокиназного активатора плазминогена). t-PA является ферментом эндотелиальной клетки. К факторам, регулирующим его секрецию эндотелием, относятся тромбин, гистамин, ацетилхолин, брадикинин, адреналин и интерлейкины. В плазме t-PA циркулирует в виде комплекса с естественным ингибитором активатора плазминогена-1 (PAI-1), и лишь 5% и меньше t-PA циркулирует в свободной активной форме. Другим важным активатором плазминогена является активатор плазминогена урокиназного типа (u-PA) [16,19,27].

Основными факторами, обусловливающими опухолевый ангиогенез, являются прежде всего тканевой фактор (TF), тромбин, сосудистый эндотелиальный фактор роста, фибриноген и фибрин, а также про-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

дукты деградации фибрина. Стимулирующее влияние на процесс ангиогенеза в опухолевой ткани оказывают: тканевой фактор (TF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбин, фактор роста фибробластов (FGF-2), фактор некроза опухоли-α(TNF-α), интерлейкины, мембранные металлопротеиназы (MMPs), фибрин и его фрагменты. К факторам, препятствующим опухолевому ангиогенезу, относятся: тромбоспондин, эндостатин, интерферроны α, β, γ, антигепариновый фактор тромбоцитов (PF4), ангиопоэтин-1, фрагменты фибриногена [34].

Экспрессия TF в сочетании с действием цитокинов и различных факторов роста может изменять раковые клетки. ДНК раковых клеток изменяется таким образом, что образуются абберантные формы TF, что и обуславливает более злокачественный фенотип. TF играет ключевую роль как в физиологических условиях, так и при патологических формах ангиогенеза. TF и VEGF участвуют в порочном цикле формирования тромба и роста опухоли. Не только TF стимулируют VEGF, но и, наоборот, VEGF стимулирует экспресию TF на эндотелиальных клетках [1-4,17].

Крайне важно отметить, что некоторые виды опухолевых клеток способны самостоятельно синтезировать фибрин или фибриноген, однако большинство зависимо от экстравазации фибриногена и формирования фибрина вокруг опухоли. В результате фибринобразования повышается проницаемость сосудов около очага опухолевого роста, фибриновая сеть или матрикс вокруг первичного очага роста способствует [6]:

1) опухолевому росту первичного очага на основе фибринового каркаса;
2) защите от иммунной системы за счет образования «фибринового плаща»;
3) стимуляции экстравазации плазменных протеинов, что, в первую очередь, необходимо для опухолевого ангиогенеза.
4) усилению адгезии опухолевого эмбола, а точнее тромбоэмбола, к эндотелиальным клеткам вне области первичного очага, то есть метастазирования.

Большое значение имеет сочетание с генетическими формами тромбофилии и циркуляцией АФА, чаще всего выявляются: мутация FV Leiden, гипергомоцистеинемия (MTHFR C677T), полиморфизм PAI-1 G4/G5, полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов, дефицит AT III. На настоящий момент недостаточно данных как о частоте генетических форм тромбофилии у онкологических больных, так и клинических проявлениях при их наличии. Из наших наблюдений можно сделать вывод о том, что наличие генетической тромбофилии, особенно мутации MTHFR, может быть серьезным фактором, провоцирующим клинически выраженные тромботические осложнения, а особенно скрытые тромбозы, которые выявляются, как патологоанатомические находки, в 3-4 раза чаще. Вне всякого сомнения, при наличии генетических форм тромбофилии патогенез тромботических осложнений обусловлен в основном истощением противосвертывающей системы. На основании данных других авторов и собственных наблюдений мы можем рекомендовать при наличии мутации MTHFR включение в терапевтическую схему фолиевой кислоты и витаминов группы В. Также при наличии мультигенных форм тромбофилии мы можем рекомендовать перманентную антикоагулянтную терапию под контролем маркеров тромбофилии: D-димера, TAT и PF4 [6,7].

Таким образом, можно считать патофизиологически обоснованным утверждение, что ДВС-синдром в той или иной степени в 100% сопутствует опухолевому росту. Однако клинически далеко не всегда ДВС-синдром проявляется, из чего многие врачи делают вывод о необязательности профилактики ДВС синдрома у раковых пациентов, что неизбежно ведет к тромботическим и, реже, геморрагическим осложнениям.

Вышеописанные патофизиологические особенности делают рак примером приобретенной тромбофилии. Улучшение понимания патофизиологии тромбофилии при раке должно обеспечить клиницистов более точным обоснованием более агрессивных и определенных стратегий противотромботического лечения у больных злокачественными опухолями.

Литература:

1. Блинов Д.В., Терентьев С.С. Характеристика биохимических маркеров нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и функционирования центральной нервной системы. Нейрохимия. 2013; 30 (3): 179-192.
2. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть I: строение и формирование гематоэнцефалического барьера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3: 65-75.
3. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть II: строение и формирование гематоэнцефалического барьера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 1: 70-84.
4. Блинов Д.В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (1): 40-45.
5. Воробьев А.В. Злокачественные заболевания и тромбозы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008; 2 (7): 18-25.
6. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. Монография. М. 2008; 650 с.
7. Цыб А.Ф., Сушкевич Г.Н., Балуда М.В., Воробьев А.В., Чабров А.М. Принципы профилактики тромботических осложнений у онколо-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

гических больных (солидные образования). Пособие для врачей. Обнинск. 2008; 42 с.
8. Abildgaard U., Lindahl A.K., Sandset P.M. Heparin requires both antithrombin and extrinsic pathway inhibitor for its anticoagulant effect in human blood. Haemostasis. 1991; 21: 254-7.
9. 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; 27 (25): 4124-4129.
10. Batsis J.A., Morgenthaler T.I. Trousseau syndrome and the unknown cancer: use of positron emission tomographic imaging in a patient with a paraneoplastic syndrome. Mayo Clin Proc. 2005 Apr; 80 (4): 537-4.
11. Bell W.R., Starksen N.F., Tong S., Porterfield J.K. Trousseau's syndrome. Devastating coagulopathy in the absence of heparin. Am J Med. 1985; 79: 423-30.
12. Bogenrieder T., Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. Oncogene. 2003; 22: 6524-36.
13. Donati M.B., Falanga A. Patogenetic Mechanisms of Thrombosis in Malignancy. Acta Haematol. 2001; 106: 18-24.
14. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. Thromb and cancer. 2004; 30: 11-23.
15. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients. Acta Haematol. 2001; 106 (1-2): 33-42.
16. Gray E., Mulloy B., Barrowcliffe T.W. Heparin and low-molecularweight heparin. Thromb Haemost. 2008; 99: 807-18.
17. Khorana A.A., Ahrendt S.A., Ryan C.K. et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2007; 13 (10): 2870-2875.
18. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost. 2007; 5 (3): 632-634.
19. Khorana A.A., Francis C.W., Menzies K.E. et al. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. J Thromb Haemost. 2008; 6 (11): 1983-1985.
20. Khorana A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. Thromb Res. 2010; 125 (6): 490-493.
21. Lee A.Y.Y. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2003; 1: 2273-2274.
22. Ludwig R.J., Alban S., Bistrian R., Boehncke W.H., Kaufmann R., Henschler R., Gille J. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo. Thromb Haemost. 2006; 95: 535-40.
23. Mandala M., Clerici M., Corradino I. et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SENDO experience' Ann Oncol. 2012; 23 (6): 1416-1421.
24. Menapace L.A., Peterson D.R., Berry A., Sousou T. and Khorana A.A. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. Thromb Haemost. 106 (2): 371-378.
25. Monreal M., Davant E. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. Acta Haematol. 2001; 106 (1-2): 69-72.
26. Moore R.A., Adel N., Riedel E. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. J Clin Oncol. 2011; 29 (25): 3466-3473.
27. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002; 100 (10): 3484-3488.
28. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. Lancet Oncol. 2005 Jun; 6 (6): 401-10.
29. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. Arch Intern Med. 2000; 160: 3415-20.
30. Shaker A. Mousa. Low-Molecular-Weight Heparin in Thrombosis and Cancer. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2004; 30: 25-29.
31. Sørensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med. 2000; 343 (25): 1846-1850.
32. von Tempelhoff G.F., Harenberg J., Niemann F. et al. Effect of low molecular weight heparin (certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: a prospective randomized double-blind trial. Int J Oncol. 2000; 16: 815-824.
33. Wun T.C. Lipoprotein-associated coagulation inhibitor (LACI) is a cofactor for heparin: Synergistic anticoagulant action between LACI and sulfated polysaccharides. Blood. 1992; 79: 430-8.
34. Zacharski Leo R. Malignancy as a solid-phase coagulopathy: implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer. Seminars in thrombosis and hemostasis 2003; 29: 239-46.

References:

1. Blinov D.V., Terent'ev S.S. *Neurochemistry / Neirokhimiya*. 2013; 30 (3): 179-192.
2. Blinov D.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 3: 65-75.
3. Blinov D.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 1: 70-84.
4. Blinov D.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* 2014; 7 (1): 40-45.
5. Vorobev A.V. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008; 2 (7): 18-25.
6. Makatsariya A.D., Vorob'ev A.V., Bitsadze V.O. Malignancies, thrombophilia, thrombosis. Monograph. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya, trombofiliya, trombozy. Monografiya (in Russian)*]. Moscow. 2008; 650 s.
7. Tsyb A.F., Sushkevich G.N., Baluda M.V., Vorob'ev A.V., Chabrov A.M. Principles of prevention of thrombotic complications in patients with cancer (solid tumors). Manual for physicians [*Printsipy profilaktiki tromboticheskikh oslozhnenii u onkologicheskikh bol'nykh (solidnye obrazovaniya). Posobie dlya vrachei (in Russian)*]. Obninsk. 2008; 42 s.
8. Abildgaard U., Lindahl A.K., Sandset P.M. Heparin requires both antithrombin and extrinsic pathway inhibitor for its anticoagulant effect in human blood. *Haemostasis*. 1991; 21: 254-7.
9. 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; 27 (25): 4124-4129.
10. Batsis J.A., Morgenthaler T.I. Trousseau syndrome and the unknown cancer: use of positron emission tomographic imaging in a patient with a paraneoplastic syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2005 Apr; 80 (4): 537-4.
11. Bell W.R., Starksen N.F., Tong S., Porterfield J.K. Trousseau's syndrome. Devastating coagulopathy in the absence of heparin. *Am J Med*. 1985; 79: 423-30.
12. Bogenrieder T., Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene*. 2003; 22: 6524-36.
13. Donati M.B., Falanga A. Patogenetic Mechanisms of Thrombosis in Malignancy. *Acta Haematol*. 2001; 106: 18-24.
14. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. *Thromb and cancer*. 2004; 30: 11-23.
15. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol*. 2001; 106 (1-2): 33-42.
16. Gray E., Mulloy B., Barrowcliffe T.W. Heparin and low-molecularweight heparin. *Thromb Haemost*. 2008; 99: 807-18.
17. Khorana A.A., Ahrendt S.A., Ryan C.K. et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13 (10): 2870-2875.
18. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (3): 632-634.
19. Khorana A.A., Francis C.W., Menzies K.E. et al. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (11): 1983-1985.
20. Khorana A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res*. 2010; 125 (6): 490-493.
21. Lee A.Y.Y. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 2273-2274.
22. Ludwig R.J., Alban S., Bistrian R., Boehncke W.H., Kaufmann R., Henschler R., Gille J. The

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo. *Thromb Haemost*. 2006; 95: 535-40.
23. Mandala M., Clerici M., Corradino I. et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SENDO experience'. *Ann Oncol*. 2012; 23 (6): 1416-1421.
24. Menapace L.A., Peterson D.R., Berry A., Sousou T. and Khorana A.A. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost*. 106 (2): 371-378.
25. Monreal M., Davant E. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Acta Haematol*. 2001; 106 (1-2): 69-72.
26. Moore R.A., Adel N., Riedel E. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (25): 3466-3473.
27. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002; 100 (10): 3484-3488.
28. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005 Jun; 6 (6): 401-10.
29. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 3415-20.
30. Shaker A. Mousa. Low-Molecular-Weight Heparin in Thrombosis and Cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2004; 30: 25-29.
31. Sørensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000; 343 (25): 1846-1850.
32. von Tempelhoff G.F., Harenberg J., Niemann F. et al. Effect of low molecular weight heparin (certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: a prospective randomized double-blind trial. *Int J Oncol*. 2000; 16: 815-824.
33. Wun T.C. Lipoprotein-associated coagulation inhibitor (LACI) is a cofactor for heparin: Synergistic anticoagulant action between LACI and sulfated polysaccharides. *Blood*. 1992; 79: 430-8.
34. Zacharski Leo R. Malignancy as a solid-phase coagulopathy: implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2003; 29: 239-46.

Сведения об авторах:

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Воробьёв Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495)1999262. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Чабров Андрей Михайлович – к.м.н., заведующий гинекологическим отделением Онкологического клинического диспансера №1 Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: ул. Волочаевская, д. 36, Москва, Россия, 109033. Тел.: +7(495) 3616255.

Савченко Александр Анатольевич – к.м.н., врач гинекологического отделения Онкологического клинического диспансера №1 Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: ул. Волочаевская, д. 36, Москва, Россия, 109033. Тел.: +7(495)3616255.

Мищенко Александр Леонидович – д.м.н., старший научный сотрудник НОКЦ «Клиническая гемостазиология» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Vorobev Alexander Viktorovitch – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoy Val, 62, p. 1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)1999262. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Chabrov Andrey Mikhailovitch – MD, PhD., head of gynecological department Clinical Oncological Dispensary №1 Moscow Health Department. Address: ul. Volochaevskaya, 36, Moscow, Russia, 109033. Tel.: +7(495) 3616255.

Savchenko Aleksandr Anatolevich – PhD, gynecological department Clinical Oncological Dispensary №1 Moscow Health Department. Address: ul. Volochaevskaya, 36, Moscow, Russia, 109033. Tel.: +7(495)3616255.

Mishchenko Alexander Leonidovich – MD, research assistance of Scientific Educational Clinical Centre «Clinical Hemostasiology», First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.