

УДК 616.348/.351-006.6-089-048.35
DOI 10.31379/2411.2616.17.1.10

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К УСПЕШНОМУ ЛЕЧЕНИЮ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

А.А. Дузенко

*Центр реконструктивной и восстановительной медицины Одесского национального
медицинского университета (Украина, Одесса)*

УДК 616.348/.351-006.6-089-048.35
DOI 10.31379/2411.2616.17.1.10

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К УСПЕШНОМУ ЛЕЧЕНИЮ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

А.А. Дузенко

В статье представлены результаты аналитического обзора распространенности колоректального рака в мире и Украине, рост заболеваемости которым отмечается повсеместно. Проанализированные данные рассматривают основные факторы риска развития этого опасного заболевания и его осложнений. Показаны современные подходы к профилактике венозных тромбоземболических и геморрагических осложнений при хирургическом лечении больных колоректальным раком. Акцентируется внимание на важности индивидуализированного подхода в предупреждении развития неблагоприятных исходов хирургического лечения больных КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, гемостаз, тромбоземболические осложнения

UDC 616.348/.351-006.6-089-048.35
DOI 10.31379/2411.2616.17.1.10

MODERN APPROACHES TO THE SUCCESSFUL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

A.A. Duzenko

The article presents the results of an analytical review of the prevalence of colorectal cancer in the world and in Ukraine, the incidence of which is growing everywhere. The analyzed data consider the main risk factors for the development of this dangerous disease and its complications. Shown modern approaches to the prevention of venous thromboembolic and hemorrhagic complications in the surgical treatment of patients with colorectal cancer. Attention is focused on the importance of an individualized approach in preventing the development of unfavorable outcomes of surgical treatment of patients with colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, hemostasis, thromboembolic complications

Актуальность. Группа злокачественных новообразований ободочной и прямой кишки, различных по форме и гистологической структуре, объединена в общее понятие – колоректальный рак (КРР). В 2018 г, по данным ВОЗ, было диагностировано 1,8 миллиона случаев КРР, что составило 10,2% от общего числа всех зарегистрированных случаев онкологических заболеваний в мире. КРР является

третьим по частоте диагностирования и четвертым по частоте смертности (881 000 смертей, 9,2%) [1].

По данным канцер-реестра в Украине в 2019 г. зарегистрировано 8220 случаев рака ободочной кишки ($23,9\text{‰}$) и 7434 случая рака прямой кишки ($19,6\text{‰}$), в 2018 г. – 9195 ($25,6\text{‰}$) и 7480 ($20,9\text{‰}$) соответственно. Показатель смертности в 2019 г. составил $12,4\text{‰}$ и $10,7\text{‰}$ соответственно, в 2018 г. – $11,7\text{‰}$ и $10,7\text{‰}$ соответственно. Из 15654 больных КРР (в сумме), выявленных в 2019 г. прожили меньше года 4527 (28,9%), в 2018 г. – из 16675 – 4929 (29,6%), что свидетельствует о поздней выявляемости и наличии осложненных форм заболевания. Удельный вес больных КРР III стадии, впервые выявленных в 2019 г., составил $(24,1\pm 0,34)\%$ (3768 больных), IV стадии – $(21,6\pm 0,33)\%$ (3227 больных) [2].

Несвоевременное обращение и продолжительная диагностика КРР у многих больных приводит к выявляемости на более поздних стадиях заболевания [3].

КРР объединяет различные по форме и гистологическому строению злокачественные образования толстой и прямой кишки. Низкая степень злокачественности включает карциномы G1-G2, высокая – G3-G4 и основана на подсчете доли железистых структур в инвазивной опухоли; а в случае неоднородного строения опухоли оценка осуществляется по наименее дифференцированному компоненту [4]. На сегодняшний день КРР является одной из наиболее часто встречаемых опухолевых заболеваний, занимая ведущие позиции среди причин смертности от злокачественных новообразований. В качестве факторов риска, с которыми связывают развитие заболевания, в настоящее время рассматривают: хронические воспалительные заболевания толстой кишки, курение, употребление алкоголя, преобладание в рационе красного мяса, сахарный диабет, ожирение или повышенный индекс массы тела, низкая физическая активность [5].

Осложнения хирургического лечения колоректального рака, и их предупреждение. У больных с онкологической патологией отмечается высокий риск развития тромбозов и эмболий, и повышена активность системы свертывания крови, впервые описанная французским врачом Арманом Труссо в 1865 году, как мигрирующий поверхностный тромбофлебит [6]. С момента его открытия сочетание опухолевого заболевания и состояние гиперкоагуляции принято называть синдромом Труссо, первым установившим связь между раком и возникновением тромбозов. В 1977 году Sack сообщил, что синдром Труссо представляет собой хронический ДВС-синдром, ассоциированный с небактериальным тромботическим эндокардитом и артериальным тромбозом у пациентов со злокачественными новообразованиями [7].

Хирургический этап лечения является основным компонентом в стратегии ведения пациентов с распространенным КРР, методом радикального лечения и окончательного стадирования заболевания. В тоже время высокая частота послеоперационных осложнений и ассоциированная с ними летальность, особенно у лиц пожилого возраста, требует прогностических подходов на дооперационном этапе. Гнойно-септические, венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), геморрагические осложнения (ГО), частота которых достигает 3-30%, являются причиной более длительного пребывания пациента в стационаре. Осложнения радикального хирургического лечения КРР влияют на сроки безрецидивной выживаемости пациентов [8].

У больных онкологической патологией риск развития ВТЭО в семь раз выше, чем у больных без рака. 20% всех случаев ВТЭО в мире связаны с опухолевыми заболеваниями [9]. ВТЭО значительно ухудшают качество жизни и увеличивают смертность, как у подвергшихся хирургическому лечению больных опухолевыми заболеваниями, так и принимавших консервативные виды терапии. Неоднородность патологии, различная тяжесть заболевания, наличие сопутствующих заболеваний у больных разного возраста не позволяет тотально использовать тромبوпрофилактику в амбулаторных условиях. В связи с этим существует необходимость проведения дополнительных исследований для выявления пациентов с высоким риском ВТЭО [10].

Проведено исследование опухолевых клеток, удаленных опухолей у больных КРР, с развившимися ВТЭО для выявления генетических маркеров, связанных с риском указанных осложнений. При секвенировании РНК установлена экспрессия генов (REG₄, SPINK₄), ассоциированных с воспалительными процессами толстого кишечника, что может указывать на провоспалительный статус опухолей. В опухолевых клетках пациентов КРР, в эпизодах ВТЭО были увеличены уровни фибрина и продуктов деградации фибрина, что свидетельствует о наличии прокоагулянтного фенотипа. В тех же образцах выявлено высокое содержание хемокина CCL₂, выделяемого активированными моноцитами, которые участвуют в образовании тромба на ранних этапах. В опухолевых клетках также установлен ускоренный метаболизм метионина, что приводит к увеличению выделения гомоцистеина в опухолевую среду, что увеличивает риск тромбозов, посредством факторов, ингибирующих активированный протеин С. В том же исследовании установлено, что в качестве биомаркера прогнозирования высокого риска тромбоза у пациентов КРР может быть использовано генетическое исследование гена ХКР₉, при выявлении экспрессии которого, необходимо применение профилактических доз антикоагулянтов [10].

Несмотря на хорошо известную взаимосвязь между раком и тромбозом, лежащие в основе его развития патофизиологические механизмы изучены не полностью. Установлено, что на риск возникновения ВТЭО у больных КРР влияют: пожилой возраст, генетическая предрасположенность, неподвижность и предшествующий в анамнезе эпизод ВТЭО. В тоже время повышению риска способствует высокая степень злокачественности и тип опухоли, запущенная стадия заболевания, применяемые противоопухолевые методы лечения. Отмечена связь между локализацией опухоли и частотой развития ВТЭО. Так, при хирургическом и химиотерапевтическом лечении опухолей поджелудочной железы и головного мозга установлен высокий риск, легких и толстой кишки – средний, молочной железы и простаты – низкий [11].

В основе патофизиологических механизмов протромботического состояния у онкологических больных лежит высокая прокоагулянтная активность циркулирующих опухолевых клеток и выделяемых ими во внеклеточное пространство цитокинов, которые воздействуя на тканевой фактор (ТФ) – основной инициатор свертывания крови – повышают уровень тромбообразования. В тканях опухоли также активируется VII фактор, который связывается с ТФ, способствуя развитию тромбоза. Изучается роль нейтрофильных гранулоцитов, других клеточных структур и биологических факторов в активации процессов свертывания у данной категории больных [11].

Установлен высокий риск смерти, связанный с развитием ВТЭО у больных онкологической патологией, являющиеся второй после основного заболевания причиной смерти [10]. Применение антикоагулянтов в амбулаторных условиях у таких больных увеличивает риск фатального кровотечения, поэтому не может быть рекомендовано, как безопасное. Для принятия решения о назначении препаратов для тромбопрофилактики необходим тщательный отбор пациентов в группы высокого риска. Частота развития ВТЭО в послеоперационном периоде до 7 дней достигает 1,2%, до 90 дней – 4,3%. Ризику более подвержены лица старше 60 лет, с повышенным индексом массы тела (ИМТ) и курением в анамнезе [12]. Мета-анализ результатов хирургического лечения около 78 тысяч больных КРР показал, что после колэктомии ВТЭО развились в 1,9% случаев, чему способствовали: повышение ИМТ, низкий уровень альбумина в предоперационном периоде, продолжительность проведения операции, длительность пребывания в стационаре, стаж курения, наличие воспалительных заболеваний кишечника, развитие кишечной непроходимости в послеоперационном периоде [13].

По данным авторов распространенность тромбоза глубоких вен (ТГВ) в послеоперационном периоде у больных КРР составлял 20% [14]. В случаях, когда у больных КРР в периоперационном периоде не предпринимались мероприятия по профилактике ТГВ, частота развития в послеоперационном периоде ТГВ составляла 37-46%. Согласно мнению авторов, этому способствовало нарушение кровотока в нижних конечностях. Условия, создаваемые при выполнении лапароскопических операций являются предрасполагающими – это интраоперационная позиция Тренделенбурга, повышение абдоминального давления из-за пневмоперитонеума с использованием CO_2 . Состояние гиперкоагуляции крови, вызванное изменениями свертывания крови и фибринолизом во время лапароскопической операции и повреждение венозных кровеносных сосудов также способствуют развитию ТГВ [14]. Для снижения частоты ТГВ ключевыми мерами являются ранняя оценка риска и целевая профилактика низкомолекулярными гепаринами.

У пациентов с КРР изучали факторы риска ТГВ, развившемся при проведении хирургического лечения в 7,8% случаев. Установлено, что чаще ТГВ развивался у женщин, имеющих высокую степень риска по шкале (ASA) [15].

В исследовании авторов [16] сообщается о развитии ТГВ при проведении оперативного лечения у больных раком желудка и КРР в 7,5% случаев. Факторами риска являлись: женский пол, пожилой возраст (≥ 75 лет), тяжесть состояния, наличие центрального венозного катетера и проведение химиотерапии в предоперационном периоде. У больных с высоким содержанием D-димера ($> 1,0$ мкг / мл), чаще развивался ТГВ в послеоперационном периоде. Авторами подчеркивается, что наличие в анамнезе больных КРР эпизодов ТГВ является фактором риска и требует проведения скрининга и антикоагулянтной терапии в предоперационном периоде.

Тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) – вторая по частоте причина смерти у онкологических больных. Около 80% случаев ТЭЛА является результатом ТГВ нижних конечностей, которые рассматриваются, как последовательные состояния, и объединены названием ВТЭО. Установлено, что у 2,1% больных опухолевыми заболеваниями, страдающими ожирением, ВТЭО развиваются в первые пять суток после оперативного вмешательства, при первом после проведенной

операции вставании с постели [15]. Показано, что ТГВ, с которым ассоциирован риск ТЭЛА, чаще возникает в предоперационном периоде, что приводит к относительной неэффективности антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде. Авторы рекомендуют проводить предоперационный скрининг ТГВ. Среди пациентов с КРР оценочная распространенность ТГВ после операции составляет 20%. Изучена распространенность ТГВ и факторы риска развития ТЭЛА с использованием ультразвукового исследования вен нижних конечностей в дооперационном (утром перед проведением операции) периоде, в первый и шестой дни после операции. У больных КРР в 24,3% случаев установлено наличие бессимптомного ТГВ [17]. Установлена корреляция с оценкой риска по шкале Каприни ($p < 0,001$). Пациенты, у которых обнаружен ТГВ, были достоверно старше по возрасту, имели сердечно-сосудистые заболевания, интраоперационную кровопотерю, послеоперационную лихорадку, более длительную предоперационную подготовку и пребывание в стационаре по сравнению с группой пациентов без ТГВ. Модель Каприни может быть рекомендована для прогнозирования ВТЭО у пациентов при выполнении хирургического лечения КРР лапароскопическим методом [15].

Антикоагулянтная профилактика является одним из эффективных методов профилактики ВТЭО, что позволяет значительно снизить летальность при хирургическом лечении КРР. С целью профилактики тромботических осложнений применяются низкомолекулярные гепарины [17-19].

Кроме ВТЭО при хирургическом лечении КРР существует риск возникновения профузного кровотечения и возможность развития ДВС-синдрома.

В научной литературе очень ограничено представлены результаты исследований системы гемостаза у больных КРР при проведении одномоментных комбинированных операций, включающих удаление прямой кишки и метастазов в печени. Нет четких руководств к назначению антикоагулянтов при хирургическом лечении больных КРР с метастазами в печень. Геморрагические осложнения могут быть обусловлены тромбоцитопенией, в связи с чем некоторые исследователи рекомендуют проводить трансфузии тромбоцитарной массы [20].

Авторы указывают на риск кровотечений у больных КРР при проведении оперативного лечения в циторедуктивном объеме, в случаях потери более 20% ОЦК, и необходимости применения таргетной терапии (апротинин, транексам, фактор VII). Данная терапия позволяет снизить количество применяемых переливаний препаратов крови и уменьшить риск инфекционных осложнений [20].

Учитывая возраст и исходную полиморбидность у таких больных, выполнение оперативных вмешательств требует оптимального выбора анестезиологического обеспечения и предупреждения опасных осложнений [21], частоту развития которых рассматривают, как один из ключевых критериев качества оказания помощи больным КРР, находящимся в стационаре [8].

Выводы.

1. Повышение качества и продолжительности жизни больных КРР может быть достигнуто за счет разработки индивидуализированных подходов к ведению на всех этапах хирургического лечения, с возможностью предупреждения частоты и тяжести осложнений.
2. Выявление объективных показателей, позволяющих оценить индивидуальные риски осложнений, исходного общесоматического статуса и предикторов

ТГО, позволит разработать эффективный комплекс лечебно-профилактических мероприятий при лечении каждого больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO: press release № 263 12 September 2018: Latest global cancer data <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
2. <http://www.ncru.inf.ua/publications>
3. Audisio, R.A. Treatment of colorectal cancer in older patients. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9 (12):716-725
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної високоспеціалізованої медичної допомоги та медичної реабілітації «Колоректальний рак» наказ МОЗ України № 703 від 12.07.2016 р. <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
5. Rasool S, Kadla SA, Rasool V, Ganai BA A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. *Tumor Biol.* 2013;34:2469-76
6. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clin Med Hotel-dieu Paris* 1865;3:654-712
7. Sack GH, George H, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine* 1977;56:1-37
8. Сазонов А.А. Персонафицированный подход к хирургическому лечению распространенных форм колоректального рака у пациентов пожилого и старческого возраста: Дисс. д-ра. мед. наук. СПб, 2020. 298 с.
9. Ahern TP, Horváth-Puhó E, Spindler KG et al. Colorectal cancer, comorbidity, and risk of venous thromboembolism: Assessment of biological interactions in a Danish nationwide cohort. *Br J Cancer* 2016;114:96-102.
10. Ünlü B, van Es N, Arindrarto W, Kiełbasa SM, Mei H, Westerga J, Middeldorp S, Kuppen PJK, Otten JMMB, Cannegieter S, Versteeg HH. Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2018 Feb;16(2):293-302. doi: 10.1111/jth.13926. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29247594
11. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, Larsen AK, Elalamy I; COMPASS-CAT Working Group. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist.* 2017 Oct;22(10):1222-1231. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0414. Epub 2017 May 26. PMID: 28550032; PMCID: PMC5634762.
12. Ali F, Al-Kindi SG, Blank JJ, Peterson CY, Ludwig KA, Ridolfi TJ Elevated Venous Thromboembolism Risk Following Colectomy for IBD Is Equal to Those for Colorectal Cancer for Ninety Days After Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2018 Mar;61(3):375-381. doi: 10.1097/DCR.0000000000001036.
13. Beal EW, Tumin D, Chakedis J [et all.] Which Patients Require Extended Thromboprophylaxis After Colectomy? Modeling Risk and Assessing Indications for Post-discharge Pharmacoprophylaxis. *World J Surg.* 2018 Jul;42(7):2242-2251. doi: 10.1007/s00268-017-4447-z. PMID: 29302726
14. Gary H. Lyman, Marc Carrier, Cihan Ay [et all.] American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021 Feb 23; 5(4): 927-974.
15. Xiuying Lu, MS, Weirong Zeng, BS, Lin Zhu [et all.] Application of the Caprini risk assessment model for deep vein thrombosis among patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jan 29; 100(4): e24479.
16. Kazuya Nakagawa, Jun Watanabe, Yusuke Suwa [et all.] Clinical analysis of preoperative deep vein thrombosis risk factors in patients with colorectal cancer: Retrospective observational study. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019 Jul; 3(4): 451-458.

17. Todd H., Baron M.D., Patricks, et al. Management of Antithrombotic Therapy In Patients Undergoing Invasive Procedures. *N. Engl. J. Med.* – 2013. – 368. – p. 2113-2124.
18. Xynos E, Tekkis P, Gouvas N [et all.] Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). *Ann Gastroenterol.* 2016 Apr-Jun; 29(2): 103–126. doi: 10.20524/aog.2016.0003.
19. Minno Di, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016 May;14(5):964-72. doi: 10.1111/jth.13279. Epub 2016 Mar 15
20. Бычинин М.В., Галстян Г.М., Шулушко Е.М. и соавт. Катетеризация артерий у больных с геморрагическим синдромом. *Анестезиология и реаниматология.* №2. 2014. С. 64-69
21. Khachaturova EA, Savushkin AV, Gubko AV Osobennosti antikoagulyantnom terapii u bol'nykh rakom tolstoy kishki v zavisimosti ot narusheniy gemostaza. *Koloproktologiya.* 2015; 52(2): 37-43. [in Russian].

REFERENCES

1. WHO: press release № 263 12 September 2018: Latest global cancer data <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
2. <http://www.ncru.inf.ua/publications>
3. Audisio, R.A. Treatment of colorectal cancer in older patients. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9 (12):716-725
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної високоспеціалізованої медичної допомоги та медичної реабілітації «Колоректальний рак» наказ МОЗ України № 703 від 12.07.2016 р. <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
5. Rasool S, Kadla SA, Rasool V, Ganai BA A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. *Tumor Biol.* 2013;34:2469-76
6. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clin Med Hotel-dieu Paris* 1865;3:654–712
7. Sack GH, George H, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine* 1977;56:1–37
8. Сазонов А.А. Персонализованный подход к хирургическому лечению распространенных форм колоректального рака у пациентов пожилого и старческого возраста: Дисс. д-ра. мед. наук. СПб, 2020. 298 с.
9. Ahern TP, Horváth-Puhó E, Spindler KG et al. Colorectal cancer, comorbidity, and risk of venous thromboembolism: Assessment of biological interactions in a Danish nationwide cohort. *Br J Cancer* 2016;114:96–102.
10. Ünlü B, van Es N, Arindrarto W, Kielbasa SM, Mei H, Westerga J, Middeldorp S, Kuppen PJK, Otten JMMB, Cannegieter S, Versteeg HH. Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2018 Feb;16(2):293-302. doi: 10.1111/jth.13926. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29247594
11. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, Larsen AK, Elalamy I; COMPASS-CAT Working Group. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist.* 2017 Oct;22(10):1222-1231. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0414. Epub 2017 May 26. PMID: 28550032; PMCID: PMC5634762.
12. Ali F, Al-Kindi SG, Blank JJ, Peterson CY, Ludwig KA, Ridolfi TJ Elevated Venous Thromboembolism Risk Following Colectomy for IBD Is Equal to Those for Colorectal Cancer for Ninety Days After Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2018 Mar;61(3):375-381. doi: 10.1097/DCR.0000000000001036.
13. Beal EW, Tumin D, Chakedis J [et all.] Which Patients Require Extended Thromboprophylaxis After Colectomy? Modeling Risk and Assessing Indications for Post-discharge

Pharmacoprophylaxis. World J Surg. 2018 Jul;42(7):2242-2251. doi: 10.1007/s00268-017-4447-z.PMID: 29302726

14. Gary H. Lyman, Marc Carrier, Cihan Ay [et all.] American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv. 2021 Feb 23; 5(4): 927-974.
15. Xiuying Lu, MS, Weirong Zeng, BS, Lin Zhu [et all.] Application of the Caprini risk assessment model for deep vein thrombosis among patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer. Medicine (Baltimore). 2021 Jan 29; 100(4): e24479.
16. Kazuya Nakagawa, Jun Watanabe, Yusuke Suwa [et all.] Clinical analysis of preoperative deep vein thrombosis risk factors in patients with colorectal cancer: Retrospective observational study. Ann Gastroenterol Surg. 2019 Jul; 3(4): 451-458.
17. Todd H. Baron M.D., Patricks, et al. Management of Antithrombotic Therapy In Patients Undergoing Invasive Procedures. N. Engl. J. Med. – 2013. – 368. – p. 2113-2124.
18. Xynos E, Tekkis P, Gouvas N [et all.] Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). Ann Gastroenterol. 2016 Apr-Jun; 29(2): 103-126. doi: 10.20524/aog.2016.0003.
19. Minno Di, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2016 May;14(5):964-72. doi: 10.1111/jth.13279. Epub 2016 Mar 15
20. Бычинин М.В., Галстян Г.М., Шулутко Е.М. и соавт. Катетеризация артерий у больных с геморрагическим синдромом. Анестезиология и реаниматология. №2. 2014. С. 64-69
21. Khachaturova EA, Savushkin AV, Gubko AV Osobennosti antikoagulyantnom terapii u bol'nykh rakom tolstoy kishki v zavisimosti ot narusheniy gemostaza. Koloproktologiya. 2015; 52(2): 37-43. [in Russian].

*Надійшла до редакції 18.02.2021
Рецензент канд. мед. наук, доцент А.Л. Бобир,
дата рецензії 23.02.2021*