

КОАГУЛОЛОГИЯ

© О.В. СОМОНОВА, Н.Е. КУШЛИНСКИЙ, 2014

УДК 616-006.04-06:616-151.511]-084

Сомонова О.В., Кушлинский Н.Е.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА И ИХ ПРОФИЛАКТИКА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ ГЕПАРИНАМИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Больные со злокачественными новообразованиями подвержены высокому риску венозной и артериальной тромбозной болезни, а возникновение тромбоза осложняет лечение и ухудшает показатели выживаемости. Основную роль в патогенезе тромботических осложнений у онкологических больных играют изменения в системе гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения. Применение низкомолекулярных гепаринов (клексана и фраксипарина) до операции и в послеоперационном периоде снижает активацию прокоагулянтного (удлинение АЧТВ, снижение протромбиновой активности и концентрации фибриногена) и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, фактора Виллебранда, способствует сохранению естественных ингибиторов тромбина и поддерживает защитную функцию фибринолитической системы. В группе больных с опухолями опорно-двигательного аппарата, не получавших медикаментозной профилактики, тромботические осложнения развились в 13% случаев, в группе больных, получавших клексан, — в 2% случаев. В группе онкогинекологических больных, не получавших медикаментозной профилактики, тромботические осложнения развились в 13% случаев, в группе больных, получавших фраксипарин, — в 6% случаев, в группе больных, получавших клексан, — в 5% случаев. У онкологических больных в период противоопухолевого лечения нарастает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на фоне противоопухолевой терапии снижает активацию внутрисосудистого свертывания крови и частоту тромботических осложнений. В группе больных, не получавших медикаментозной профилактики, тромботические осложнения развились у 21% больных, в группе больных, получавших НМГ, — у 4% больных.

Ключевые слова: онкологические больные; система гемостаза; тромботические осложнения; низкомолекулярные гепарины.

O.V. Somonova, N.E. Kushlinskiy

THE DISORDERS OF HEMOSTASIS AND THEIR PREVENTION WITH LOW-MOLECULAR HEPARINS IN ONCOLOGICAL PATIENTS

The N.N. Blokhin Russian oncological research center of the Russian academy of medical sciences, Moscow

The patients with malignant neoplasms are subjected to high risk of development of venous and arterial thromboembolic disease. The development of thrombosis complicates treatment and deteriorates indicators of survival. The alterations in the system of hemostasis brought on by both tumor and methods of treatment play the main role in pathogenesis of thrombotic complications in oncological patients. The application of low-molecular heparins (Klexan and Fraxiparine) prior to operation and during post-operative period decreases activation of pro-coagulant (prolongation of activated partial thromboplastin time, pro-prothrombin activity and concentration of fibrinogen) and platelet-derived components of system of hemostasis, level of markers of intravascular coagulation of blood, von Willebrand factor. The low-molecular heparins favor preservation of natural inhibitors of thrombin and support protective function of fibrinolytic system. In the group of patients with tumors of locomotor apparatus receiving no pharmaceutical prevention thrombotic complications developed in 13% of cases and in the group of patients receiving Klexan thrombotic complications developed in 2% of cases. In the group of patients with oncological gynecological patients receiving no pharmaceutical prevention thrombotic complications developed in 13% of cases and in the group of these patients receiving Fraxiparine thrombotic complications developed in 6% of cases and in the group of patients receiving Klexan thrombotic complications developed in 5% of cases. In oncological patients during the period of anti-tumor treatment the intensity of intravascular coagulation of blood is increased. The application of low-molecular heparins against the background of anti-tumor therapy decreases activation of intravascular coagulation of blood and rate of thrombotic complications. In the group of patients receiving no pharmaceutical prevention the thrombotic complications developed in 21% of patients and in the group of patients receiving low-molecular heparins the complications developed in 4% of patients.

Key words: oncological patient; system of hemostasis; thrombotic complication; low-molecular heparins.

Тромбозомболические осложнения часто развиваются у больных со злокачественными новообразованиями, а возникновение тромбоза осложняет противоопухолевое лечение и ухудшает показатели выживаемости [1—3]. Ведущую роль

Для корреспонденции:

Сомонова Оксана Васильевна, науч. сотр.
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24
E-mail: somonova@mail.ru

в патогенезе тромботических осложнений у онкологических больных играют изменения системы гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения — хирургическим, химиотерапевтическим, гормональным [4].

Причины активации свертывания крови у больных со злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтную активность моноцитов, тромбо-

цитов и эндотелиальных клеток в ответ на развитие опухоли. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Современные исследования свидетельствуют о том, что постоянная активация свертывания крови является не только фактором риска развития тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии, но и показателем агрессивности опухоли [5—8].

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, поскольку длительная иммобилизация в процессе операции и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови. По мнению ряда авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов у больных с опухолями следует относить к категории высокого риска этих осложнений, сопоставимого с риском при ортопедических вмешательствах [9—11].

К настоящему времени имеется достаточно сообщений об увеличении частоты тромбоэмболических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии. Частота смертельных тромбоэмболических осложнений при проведении противоопухолевого лечения составляет 11—20% и зависит от класса и комбинации назначаемых препаратов и методов. Тромбоэмболические осложнения нередко бывают причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли [12—14].

Для профилактики нарушений системы гемостаза и связанных с ними тромбоэмболических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями патогенетически обосновано использование гепарина и его низкомолекулярных форм. Известно, что применение как нефракционированного, так и низкомолекулярного гепарина (НМГ) у хирургических больных уменьшает риск развития ТЭЛА не менее чем на 60% [15, 16]. В отличие от нефракционированного гепарина НМГ обладают высокой биодоступностью, вводятся 1—2 раза в сутки, реже вызывают тромбоцитопению и не требуют ежедневного лабораторного контроля [17]. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН используют три НМГ: клексан (эноксапарин натрия), фраксипарин (надропарин кальция), фрагмин (далтепарин натрия).

Материалы и методы. Исследовали влияние НМГ на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромбоэмболических осложнений у 400 онкологических больных (80 больных с опухолями опорно-двигательного аппарата и 320 онкогинекологических пациенток), обследованных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2000 по 2013 г. Больные с опухолями опорно-двигательного аппарата (1-я группа) получали клексан (40 мг) за 12 ч до операции и в течение 7—20 дней в послеоперационном периоде; 2-ю группу (контрольную)

составили больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромбоэмболических осложнений. Онкогинекологические больные были разделены на 3 группы: 1-ю группу (контрольную) составили больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромбоэмболических осложнений, 2-ю группу — получавшие фраксипарин (30 мг) и 3-ю — получавшие клексан (40 мг) за 12 ч до операции и в течение 7—10 дней после операции.

Оценка состояния системы гемостаза проведена по 12 показателям на автоматическом анализаторе "STA-R Evolution". Определяли АЧТВ, протромбиновую активность по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность анти-тромбина III, протейна С, плазминогена, α_2 -антиплазмина, концентрацию D-димера, фактора Виллебранда, анти-Ха-активности. Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре "Chrono-log" (США). Концентрацию РКМФ определяли с помощью этанолового теста и ортофенантролиновой пробы.

Результаты и обсуждение. Исследование системы гемостаза во время и после операции показало, что хирургические вмешательства вызывают активацию как прокоагулянтного, так и тромбоцитарного звена гемостаза. У больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии, наблюдали укорочение АЧТВ, повышение активности факторов протромбинового комплекса (с 5—6-х суток) и резкое нарастание концентрации фибриногена. На 5—6-е сутки после операции концентрация фибриногена увеличивалась в 1,6 раза (999 мг/дл) и оставалась высокой на протяжении всего периода наблюдения (табл. 1).

При исследовании функциональной активности тромбоцитов у больных контрольной группы установлено повышение степеней агрегации тромбоцитов в послеоперационном периоде (5—10-е сутки). Выявлено снижение уровня антитромбина III (в 1,3 раза на 5—6-е сутки после операции) (см. табл. 1) и протейна С в послеоперационном периоде у больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии.

Под влиянием хирургического вмешательства наблюдали дальнейшее нарастание маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация D-димера у онкогинекологических больных повысилась к 9—10-м суткам в 2 раза. У больных этой группы на 3—4-е сутки после операции концентрация фактора Виллебранда увеличилась в 1,6 раза по сравнению с исходным уровнем и в 3,5 раза по сравнению с концентрацией у практически здоровых людей. Фибринолитическая активность в послеоперационном периоде резко снижалась.

Применение НМГ (фраксипарина и клексана) до операции и в послеоперационном периоде (7—20 дней) у больных с опухолями опорно-двигательного аппарата и онкогинекологических больных существенно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, что связано с выраженной анти-Ха-активностью НМГ и высвобождением ингибитора пути тканевого фактора, который тормозит комплекс

Таблица 1

Влияние клексана на систему гемостаза у больных с опухолями опорно-двигательного аппарата

Показатель	Группа больных	До операции	Послеоперационный период, сутки			
			2-е	5—6-е	9—10-е	15—16-е
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	Клексан	35±0,4	38±0,4*#	39±0,7*#	39±1,0*#	35±1,4#
	Контроль	34,5±1,3	28±0,8	31±1,2*	30±0,9*	31±1,5
Концентрация фибриногена, мг/дл	Клексан	494±9,0	579±10,1*#	697±17,0*#	645±11,0*#	610±12,0*
	Контроль	481±12,0	620±12,0*	999±16,0*	840±16,0*	643±12,0*
Антитромбин III, %	Клексан	81±1,9	76±2,1#	76±2,1#	78±1,8#	80±1,7#
	Контроль	82±2,1	68±2,4*	63±1,6*	67±2,2*	72±1,7*

Примечание. Здесь и в табл. 2 * — различия достоверны по сравнению с дооперационным периодом, # — по сравнению с контрольной группой.

тканевой фактор — фактор VIIa, запускающий свертывание крови. Отмечено удлинение АЧТВ и снижение активности факторов протромбинового комплекса со 2-х суток послеоперационного периода. Следует отметить, что удлинение АЧТВ было умеренным и не выходило за рамки значений, характерных для практически здоровых людей (38—40 с), что свидетельствовало о безопасности применения НМГ. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у больных, получавших НМГ, достоверно нарастала, но более медленно (697 мг/дл на 5—6-е сутки после операции), чем у больных контрольной группы, что указывает на умеренное фибринообразование.

Под влиянием НМГ снижался уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, уровень фактора Виллебранда (табл. 2). НМГ способствуют сохранению естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования: содержание антитромбина III практически не отличалось от исходных показателей; активность протеина С постепенно восстанавливалась, повышаясь до 134% к 15—16-м суткам после операции у больных с опухолями опорно-двигательного аппарата. НМГ поддерживают защитную функцию фибринолитической системы. У больных, получавших клексан и фраксипарин, содержание плазминогена снижалось в меньшей степени, достоверно отличаясь от такового у больных контрольной группы (см. табл. 2).

Об эффективности НМГ свидетельствуют и клинические данные. В группе больных с опухолями опорно-двигательного аппарата, не получавших медикаментозной профилактики, тромботические осложнения развились у 4 (13%) человек, а в группе больных, получавших клексан, — у 1 (2%) пациента. В группе онкогинекологических больных, не получавших медикаментозной профилактики, тромботические осложнения развились у 17 (13%) пациенток, в группе получавших фраксипарин — у 9 (6%), в группе получавших клексан — у 2 (5%).

Изучено влияние НМГ (клексана, фраксипарина, фрагмина) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Пациенты разделены на 3 группы; 1-я — больные с гиперкоагуляцией без клинических признаков тромбоза; 2-я группа — больные с тромбозами вен различных локализаций, выявленных до начала противоопухолевого лечения; 3-я группа (контрольная) — больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений. Группу практически здоровых людей составили 30 человек в возрасте от 30 до 50 лет.

Больные 1-й и 2-й групп получали НМГ за 2 ч до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевого лечения (от 1 до 5 сут в зависимости от длительности цикла химиотерапии) и в течение 1—2 сут после окончания каждого курса. При наличии тромбозов назначали лечебную дозу НМГ в стандартном режиме в течение 10—14 сут, затем дозу НМГ

уменьшали или переводили больных на непрямые антикоагулянты (варфарин).

Профилактические дозы НМГ в сутки: клексан 40 мг (4000 МЕ), фраксипарин 0,3—0,6 мл (2800—5700 МЕ), фрагмин 5000 МЕ.

Лечебные дозы НМГ: клексан 1 мг/кг (100 МЕ/кг) через 12 ч (80—160 мг/сут), фраксипарин 86 МЕ/кг через 12 ч (0,9—1,8 мл/сут), фрагмин 100—120 МЕ/кг через 12 ч (10 000—15 000 МЕ/сут).

Проведенные исследования показали, что противоопухолевая лекарственная терапия активизирует систему гемостаза. У онкологических больных, не получавших НМГ (3-я группа), уже после 1-го курса химиотерапии наблюдали укорочение АЧТВ, усиление активности факторов протромбинового комплекса и значительное повышение концентрации фибриногена. После 3—4-го курса химиотерапии концентрация фибриногена повышалась в 1,7 раза (до 843 мг/дл) и оставалась на высоком уровне (790 мг/дл) в течение всего периода наблюдения. В период противоопухолевой терапии отмечено снижение содержания факторов, защищающих организм от тромбообразования: антитромбина III, протеина С и плазминогена. При исследовании функциональной активности тромбоцитов обнаружено дальнейшее усиление их агрегации. Высокая агрегация тромбоцитов сохранялась на протяжении всех семи курсов противоопухолевого лечения. Выявлено повышение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови. К 3—4-му курсу химиотерапии положительный этаноловый тест выявлен у 92% больных. Концентрация D-димера, повышенная еще до химиотерапии, продолжала нарастать после каждого курса химиотерапии, увеличиваясь к 4—6-му курсу в 3 раза (4,5 мкг/мл). При изучении фактора Виллебранда, который служит показателем повреждения стенки сосудов и активации системы гемостаза, обнаружено значительное повышение этого показателя в период проведения противоопухолевого лечения (420% после 4-го курса).

Таким образом, у онкологических больных в период противоопухолевого лечения нарастает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. На фоне значительной активации прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза наблюдали резкое снижение антитромбиновой активности плазмы (антитромбина III и протеина С) и компонентов фибринолиза (плазминогена). Указанные изменения начинаются уже после 1-го курса лечения, усиливаясь к 3—4-му курсу, что приводит к возрастанию риска тромбозов. Половина всех тромбозов развивается после 3—4 курсов противоопухолевого лечения. Применение НМГ на фоне противоопухолевой терапии снижает активацию внутрисосудистого свертывания крови и частоту тромботических осложнений. В группе больных, не получавших медикаментозной профилактики, частота осложнений составила 21/21%, в группе больных, получавших НМГ, — 3/4% случаев.

Таблица 2

Влияние НМГ на систему гемостаза у онкогинекологических больных

Показатель	Группа больных	До операции	Послеоперационный период, сутки			
			2-е	3—4-е	7—8-е	9—10-е
Плазминоген, %	Контроль	83±2,1	65±2,7*	67±3,0*	78±2,8*	71±2,8*
	Фраксипарин	83±1,9	92±2,5*#	83±2,8#	104±3,2*#	101±3,4*#
	Клексан	85±2,1	90±2,5#	88±2,8#	105±2,7*#	110±3,2*#
D-димер, нг/мл	Контроль	1,5±0,2	2,2±0,3*	2,8±0,4*	3,1±0,4*	3,0±0,5*
	Фраксипарин	1,4±0,2	1,7±0,3	1,8±0,4#	1,9±0,9#	1,7±1,2#
	Клексан	1,4±0,2	1,4±0,3#	1,2±0,5#	1,4±0,6#	1,2±0,9#
Фактор Виллебранда, %	Контроль	230±8,0	365±16,0*	380±11,0*	350±10,0*	348±12,0*
	Фраксипарин	228±7,0	179±12,0*#	250±14,0#	240±18,0#	198±16,0#
	Клексан	236±8,0	210±14,0#	225±16,0#	220±14,0#	164±18,0*#

НМГ использованы нами в лечебных дозах на фоне противоопухолевого лечения у больных с тромбозами вен различных локализаций, выявленных до начала лечения (70 пациентов). У 30 (42%) больных этой группы тромбоз вен был установлен одновременно с выявленным онкологическим заболеванием. У остальных 40 онкологических больных тромботические осложнения развивались на различных этапах комплексного лечения до начала противоопухолевой терапии.

У больных с тромбозами имела место более выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови. Значительная активация внутрисосудистого свертывания крови у этих пациентов сопровождалась снижением антитромбиновой активности плазмы и компонентов фибринолитической системы: у онкологических больных с тромбозами уровень антитромбина III находился на нижней границе нормы, резко снижалось содержание протеина С (до 56%) и плазминогена (до 68%) по сравнению с соответствующими показателями у больных без тромбозов и практически здоровых людей. Концентрация D-димера повышалась в 6 раз по сравнению с таковой у больных без тромбозов (до 9,2 мкг/мл).

Применение НМГ на фоне химиотерапии у больных с тромбозами снижало активацию прокоагулянтного звена системы гемостаза и уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови. В то же время в этой группе больных при проведении противоопухолевого лечения сохранялись низкая антитромбиновая активность плазмы (содержание антитромбина III и протеина С), низкий уровень плазминогена, высокая агрегация тромбоцитов и высокое содержание фактора Виллебранда; такие показатели считают неблагоприятными прогностическими признаками, к тому же при этом снижается эффективность лечения тромботических осложнений. Из 70 пациентов с тромбозами (2-я группа) после противоопухолевого лечения рецидивы венозных тромбозов наблюдали у 11 (16%) больных. У остальных пациентов этой группы после применения НМГ (сначала для лечения, а затем с целью профилактики тромботических осложнений) наблюдали реканализацию просвета сосуда. Ни в одном случае не развилась ТЭЛА. Геморрагических осложнений, связанных с применением НМГ, у онкологических больных, получающих противоопухолевое лечение, не отмечено.

Таким образом, применение НМГ до операции и в послеоперационном периоде (7—20 дней), а также на фоне противоопухолевой терапии уменьшает активацию внутрисосудистого свертывания крови, снижает частоту венозных тромбозов и предотвращает развитие ТЭЛА, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9(1): 316—24.
2. Zwicker J.I. Predictive value of tissue factor bearing microparticles in cancer associated thrombosis. *Thromb. Res.* 2010; 125(2): S89—91.
3. Nicolaides A.N. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int. Angiol.* 2006; 25: 101—61.
4. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2007; 36: 122—30.
5. Arcelus J.I. Recognizing the risk of VTE in surgical patients. International Surgical Thrombosis Meeting "Optimizing VTE Management in surgical patients" (abstract). Greece. 2007; 13—7.
6. Buller H.R., van Doornaal F.F., van Sluis G.I. et al. Cancer and thrombosis: from molecular mechanism to clinical presentations. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5(1): 246—54.
7. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005; 2: 356—63.
8. Cohen A.T., Nandini B., Wills J.O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? — A focus on cancer patients. *Thromb. Res.* 2010; 125(2): S21—9.
9. Mandala M., Labianca R. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO Clinical Recommendations for prevention and management. *Thromb. Res.* 2010; 125(2): S117—9.
10. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thromb. Res.* 2010; 125(2): S8—11.
11. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer. American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting. 2005; 748—57.
12. Connolly G.C., Khorana A.A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb. Res.* 2010; 125(2): S1—8.
13. Bloom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindier M.J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 529—35.
14. Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A. et al. Randomized double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high risk abdominal surgery: the PEGASUS Study (abstract). *Blood.* 2003; 102: 15—8.
15. Otten H.M., Mathijssen J., Ten C.H. et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 190—4.
16. Mimetic P., Laborite S., Damon J.Y. et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 913—30.
17. Caprini J.A., Botteman M.F., Stephens J.M. et al. Economic burden of long-term complications of deep vein thrombosis after total hip replacement surgery in the United States. *Value Health.* 2003; 6: 59—74.

Поступила 27.01.14

Received 27.01.14