

Состояние системы гемостаза у больных со злокачественными новообразованиями

О. В. Сомонова, А. В. Маджуга, А. Л. Елизарова, Г. Н. Зубрихина

System of hemostasis in cancer patients

O. Somonova, A. Madzuga, A. Elizarova, G. Zubrihina

SUMMARY

The connection between the thrombosis and cancer was known long ago. The lasting activation of blood coagulation, connection between the system of hemostasis and the malignant cell growth and the metastasis, cure of the disease (surgery, chemotherapy) increase the risk of the VTE and demand the prophylactic of the hemostasis disorders and thrombotic complications.

Keywords:

cancer, hemostasis, venous thromboembolism.

N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: a_el@rambler.ru

Принято в печать: 8 августа 2008 г.

РЕФЕРАТ

Взаимосвязь между тромбозом и злокачественной опухолью известна давно. Постоянная активация свертывания крови у больных со злокачественными новообразованиями, участие системы гемостаза в опухолевом росте и метастазировании и методы лечения заболевания (хирургический, химиотерапевтический) повышают риск развития тромбоза и тромбоземболии легочной артерии, диктуют необходимость проведения современной целенаправленной профилактики нарушений системы гемостаза и связанных с ними тромботических осложнений.

Ключевые слова

злокачественная опухоль, гемостаз, венозные тромбозы.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь между тромбозом и онкологическим заболеванием известна более 120 лет. В 1865 г. известный французский врач Armand Trousseau в своей лекции «Phlegmasia Alba Dolens» впервые описал случаи сочетания мигрирующего, плохо поддающегося лечению тромбоза поверхностных вен со злокачественной опухолью и высказал мысль о том, что выявление тромбоза должно предполагать наличие у пациента еще нераспознанного злокачественного новообразования.^{1,2} Тогда же А. Trousseau заметил, что этому тромбообразованию при опухолях должна способствовать специфическая предрасположенность крови больного к гиперкоагуляции. Свое предположение А. Trousseau подтвердил печальным личным опытом. Обнаружив у себя тромбоз поверхностной вены левой руки, он предсказал и позднее диагностировал у себя рак желудка, от которого и погиб несколько месяцев спустя.³⁻⁵

В 1951 г. были опубликованы результаты первого ретроспективного

исследования R. Askerman и J. Estes, которые показали значение тромбоза для обнаружения скрытой опухоли: рак был выявлен у 9 % наблюдавшихся.^{6,7} С 1980-х годов проведено много исследований, в которых уточнены связи между тромбозами и опухолями. Венозная тромбоземболическая болезнь может оказаться основным клиническим проявлением нераспознанного рака.^{8,9} У больных с идиопатической венозной тромбоземболической болезнью (при отсутствии известных факторов риска) вероятность наличия злокачественного заболевания составляет 15–20%.^{1,10-12}

Распространенность тромбоза глубоких вен также может быть фактором риска скрыто протекающего злокачественного процесса, о чем свидетельствуют недавние исследования, показавшие, что у онкологических больных с тромбозом глубоких вен одной нижней конечности поражение другой ноги встречается чаще, чем у больных другими заболеваниями.^{13,14}

У больных с установленным злокачественным новообразованием на лю-

бой его стадии возможно развитие венозных тромбоэмболических осложнений. Онкологическое заболевание является важным фактором венозного тромбоза, и его наличие увеличивает в 6 раз риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).^{5,15} От 15 до 35 % онкологических больных имеют клинически очевидные тромбоэмболические осложнения. Посмертные исследования показали существенное увеличение распространенности тромбоэмболической болезни: среди больных, умерших от рака, частота выявления тромбоза достигает 50 %. В настоящее время установлено, что тромбоэмболические осложнения являются второй по частоте причиной смерти у онкологических больных.^{1,6,12,16}

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА представляют собой наиболее часто выявляемые тромбоэмболические осложнения у онкологических больных. Однако могут иметь место значительно реже встречающиеся тромбозы необычной локализации: мигрирующий поверхностный тромбофлебит, синдром Бадда—Киари, тромбоз порталных вен, церебральный микровазкулярный артериальный тромбоз и артериальный тромбоз пальцев ног и рук, небактериальный тромботический эндокардит. Было опубликовано несколько описаний тромбоза внутренней яремной вены.^{2,4,15,17}

Патогенетические факторы, обуславливающие развитие тромботических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями, включают комплекс взаимодействий между опухолевой клеткой, больным и системой гемостаза.

Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как было показано Р. Вирховым, являются повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, — особенно значимый и определяющий фактор внутрисосудистого тромбообразования у онкологических больных.^{3-5,18,19}

ПУТИ АКТИВАЦИИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Опухолевые клетки могут непосредственно продуцировать различные прокоагулянтные молекулы, которые активируют свертывание крови. Наиболее изучены две прокоагулянтные активности, связанные с опухолевыми клетками: тканевый фактор и раковый прокоагулянт (рис. 1).

Тканевый фактор (ТФ) — трансмембранный гликопротеид, представляющий собой одноцепочечную молекулу, которая состоит из 263 аминокислотных остатков. Он действует как поверхностный рецептор и кофактор активации фактора VII. Объединение ТФ с фактором VII приводит к созданию комплекса, активирующего фактор Ха и тромбин, запускающие процесс внутрисосудистого свертывания крови. ТФ выделен из большинства опухолевых тканей.^{5,20}

Раковый прокоагулянт представляет собой кальцийзависимую цистеиновую протеиназу, состоящую из 674 аминокислотных остатков, которая непосредственно активирует фактор X свертывания крови, независимо от фактора VII. Раковый прокоагулянт экспрессируется опухолевыми клетками и эмбриональной тканью.^{4,15}

Кроме того, опухолевые клетки активируют прокоагулянтное звено системы гемостаза за счет образования рецептора фактора V. Этот рецептор появляется на поверхности плазменной мембраны опухолевой клетки и ускоряет формирование протромбиназного комплекса (фактор V + фактор X + кальций + тромбоциты). В опухолевых клет-

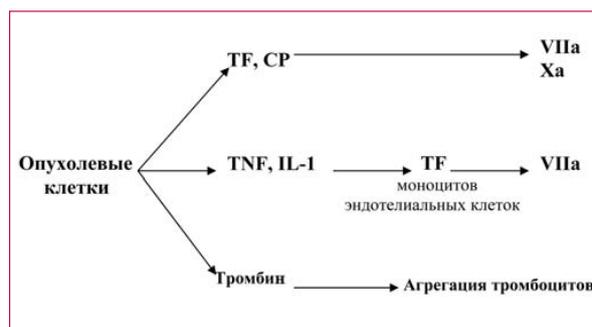


Рис. 1. Пути активации свертывания крови у онкологических больных: ТФ — тканевый фактор; СР — раковый прокоагулянт; TNF — фактор некроза опухоли; IL-1 — интерлейкин-1

ках обнаружена прокоагулянтная активность, обладающая свойствами фактора XIII, усиливающая прочность сформированного сгустка фибрина.^{15,21}

В то же время здоровая неопуховая ткань может вырабатывать прокоагулянтные активности в ответ на опухоль. Провоспалительные цитокины, в т. ч. фактор некроза опухоли и интерлейкин-1, секретируемые опухолевыми клетками, значительно повышают экспрессию ТФ моноцитов. Исследования последних лет показали, что прокоагулянтная активность ТФ моноцитов и тканевых макрофагов играет решающую роль в активации свертывания у больных со злокачественными новообразованиями.^{3,4,22}

Провоспалительные цитокины, выделяемые опухолью и клетками крови, нарушают регуляцию тромбо модуля на сосудистых эндотелиальных клетках, повышают экспрессию ТФ и ингибиторов фибринолиза (ингибитор активатора плазминогена-1 — PAI-1) сосудистого эндотелия. Нарушение регулирующего действия эндотелия снижает синтез антитромбина III и протенина С печени. Указанные изменения ведут к усилению прокоагулянтной и снижению антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов, что имеет существенное значение в формировании сосудистых тромбов.^{12,15}

Наряду с прокоагулянтной активностью моноцитов и эндотелиальных клеток опухолевые клетки или циркулирующие опухолевые мембраны воздействуют на тромбоцитарное звено системы гемостаза, повышая адгезию и агрегацию тромбоцитов. Этот механизм осуществляется в результате выработки тромбина мембранами опухолевых клеток, который активирует тромбоциты, усиливая метаболизм арахидоновой кислоты и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышая уровень фактора Виллебранда.^{4,18,23}

ТФ, соединяясь с активированным им фактором VIIa, образует мощный прокоагулянтный комплекс. Именно ему, по данным современных исследований, принадлежит ведущая роль в запуске свертывания крови (рис. 2).²⁴⁻²⁷

После инактивации части комплекса ТФ—VIIa антикоагулянтной системой (ингибитором пути тканевого фактора ТФPI в связи с Ха) оставшаяся часть ТФ—VIIa превращает фактор X в фактор Ха. Образовавшаяся активная протромбиназа (в ее образовании участвуют факторы Ха, Va, кальций и фосфолипидная поверхность тромбоцитов) переводит протромбин (II) в тромбин (IIa).^{25,28,29}

Комплекс ТФ—VIIa также активирует фактор IX (IXa). Активированный фактор IXa при взаимодействии с фактором VIIIa, кальцием и поверхностью тромбоцитарной мембраны (теназный комплекс) превращает фактор X в Ха и, далее, протромбин в тромбин.

Фактор XI на поверхности активированных тромбоцитов также превращает фактор IX в IXa.

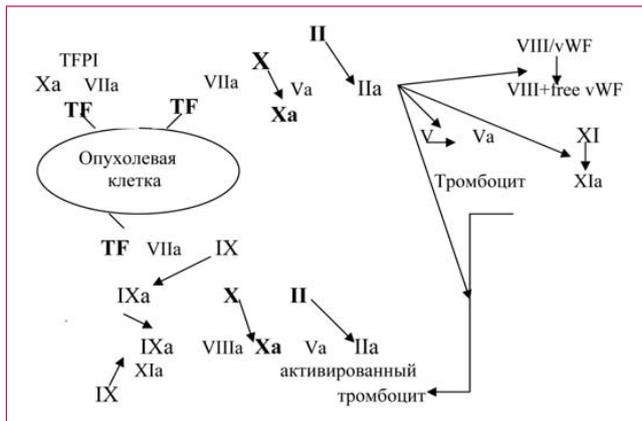


Рис. 2. Активация свертывания крови: *TFPI* — ингибитор пути тканевого фактора; *vWF* — фактор Виллебранда; *free vWF* — свободный фактор Виллебранда

Кроме того, фактор IXa может быть образован от фактора IX через систему контактной активации, которая состоит из фактора XII, высокомолекулярного кининогена, прекалликреина и фактора XI.

Образовавшийся тромбин активирует тромбоциты, превращает фактор V в Va, фактор XI в XIa и фактор VIII в VIIIa (после отделения фактора VIII от фактора Виллебранда).³⁰⁻³³

Но самая важная функция тромбина — превращение фибриногена в фибрин через формирование промежуточных продуктов фибрин-мономеров (рис. 3). Кроме того, тромбин активирует фактор XIII (XIIIa). Мономеры фибрина, объединяясь, образуют нестабильный фибрин. С помощью фактора XIII нестабильный фибрин превращается в стабильный.^{25,34,35}

У онкологических больных отложение фибрина вокруг опухолевых клеток является, с одной стороны, основополагающим фактором развития венозных тромбозов, а с другой — связано с опухолевым ростом и метастазированием.^{3,4,6,18}

Современные исследования показали, что локальное отложение фибрина образует матрицу (основу) для опухолевого роста и ангиогенеза. Фибрин является «каркасом» для опухолевого роста, защищает опухолевые клетки от естественных киллерных клеток и участвует в ангиогенезе. Опухолевые клетки способны экспрессировать на своей поверхности все белки, необходимые для регуляции фибринолиза в ответ на фибринообразование. Были обнаружены среди них тканевые и урокиназные активаторы плазминогена (t-PA, u-PA), а также ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2). Постоянная фибринолитическая активность, т. е. постоянная генерация плазмина, повышает инвазию опухолевых клеток.

Комплекс TF-VIIa на опухолевых клетках стимулирует перестройку цитоскелета, который регулируется в основном TF. Эта реорганизация цитоскелета ведет к увеличению под-

вижности и адгезии опухолевых клеток. Также TF увеличивает образование сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и нарушает регуляцию тромбоспондина, что играет ключевую роль в опухолевом ангиогенезе.^{5,13,22,36}

Таким образом, система гемостаза вовлечена в опухолевую прогрессию через различные механизмы.

Наши собственные исследования системы гемостаза, проведенные у 580 онкологических больных до начала лечения (табл. 1), показали достоверное укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и увеличение концентрации фибриногена в 1,4 раза, что свидетельствует об активации прокоагулянтного звена свертывающей системы крови. Ко времени обследования тромбозов у исследованных больных не было. У онкологических больных отмечалось усиление функциональной активности тромбоцитов в виде повышения степени агрегации в 1,2 раза.

Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза ведет к появлению тромбина, повышенному отложению фибрина с последующим лизисом образовавшегося фибрина, о чем свидетельствует увеличение маркеров внутрисосудистого свертывания крови. У онкологических больных содержание РКМФ, по данным ортофенантролиновой пробы, было повышено в 3,8–4,5 раза, этаноловый тест был положительным у 66–69 % больных, концентрация D-димера увеличена в 2,8–4 раза.

При изучении фактора Виллебранда у онкологических больных установлено повышение его уровня в 2 раза.

В ответ на усиленное внутрисосудистое свертывание крови происходит расходование естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз: у онкологических больных выявлено снижение уровня антитромбина III и протеина С (в 1,4 раза) по сравнению со здоровыми лицами. При изучении компонентов фибринолиза было установ-

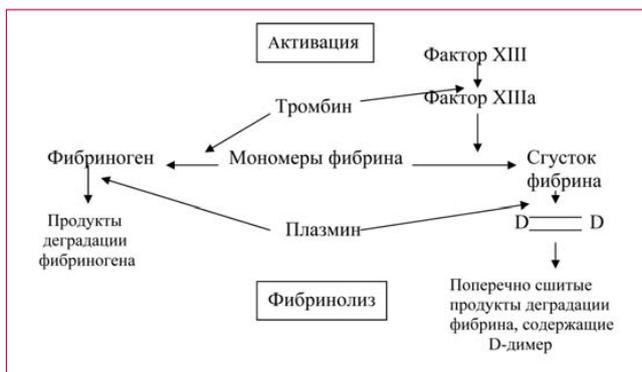


Рис. 3. Эндогенный фибринолиз и образование D-димера

Таблица 1. Показатели системы гемостаза у онкологических больных до начала лечения (n = 580) (M ± m)

Показатель	Доноры (n = 40)	Больные с опухолями опорно-двигательного аппарата (n = 80)	Онкогинекологические больные (n = 320)	Больные, поступающие на химиотерапию без тромбозов (n = 180)
АЧТВ, с	38 ± 0,8	34 ± 0,9*	33 ± 1,3*	30 ± 1,2*
Протромбиновая активность по Quick, %	92 ± 2,0	91 ± 2,3	90 ± 2,2	93 ± 1,3
Концентрация фибриногена, мг/дл	340 ± 8,5	488 ± 11*	522 ± 10,0*	497 ± 15,0*
Агрегация тромбоцитов: максимальная амплитуда,	65 ± 1,9	80 ± 2,4*	80 ± 2,6*	79 ± 2,1*
Антитромбин III, %	87 ± 1,7	81 ± 1,9*	81 ± 2,2*	81 ± 2,0*
Протеин С, %	130 ± 2,5	95 ± 2,3*	98 ± 2,3*	87 ± 2,9*
Плазминоген, %	110 ± 1,9	107 ± 1,8	85 ± 2,1*	108 ± 2,5
α_2 -антиплазмин, %	93 ± 3,8	94 ± 3,2	—	94 ± 3,2
РКМФ ^{††} : этаноловый тест (положительный), %	0	68	66	69
РКМФ: ортофенантролиновый тест, мг/100 мл	4 ± 0,5	17 ± 0,5*	15 ± 0,8*	18 ± 0,8*
D-димер, нг/мл	0,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2*	1,4 ± 0,2*	1,6 ± 0,2*
Фактор Виллебранда, %	110 ± 10,0	—	234 ± 9,0*	220 ± 8,0*

* Различия достоверны по сравнению с донорами.

** РКМФ — растворимый комплекс мономеров фибрина.

лено, что уровни плазминогена и α_2 -антиплазмина у больных со злокачественными новообразованиями и доноров не различались, что указывает на сохранение защитной фибринолитической активности плазмы.

Следовательно, у онкологических больных, поступающих на лечение, имеет место гиперкоагуляция с признаками хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств. Более 25 % случаев ТЭЛА и тромбозов глубоких вен непосредственно связаны с хирургическими вмешательствами.³⁷ При ортопедических операциях их частота составляет уже около 50 %, при абдоминальных, гинекологических, урологических операциях — 30 %.^{6,34,38-40} Хирургическое лечение, применяемое в первую очередь у большинства больных с солидными опухолями, является дополнительным фактором риска развития тромбозов, поскольку система свертывания крови оказывается более активированной во время и после операции.^{6,41} Исследования, проведенные в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,^{42,43} показали, что уже в начале операции отмечается активация системы гемостаза, которая нарастает в наиболее травматичный момент и к концу операции. Усиливается общая свертывающая способность крови, повышается содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, агрегационная активность тромбоцитов. В послеоперационный период гиперкоагуляция нарастает, развивается гиперкомпенсированная форма хронического внутрисосудистого свертывания крови. Указанные изменения способствуют тромбообразованию как в глубоких венах нижних конечностей, так и в микрососудах жизненно важных органов.

V. V. Kakka в 1970 г. установил, что частота тромбоза глубоких вен после операции у больных раком составляет 41 % по сравнению с 26 % у больных, оперированных по поводу доброкачественных заболеваний.^{44,45} Согласно M. Dopati, послеоперационный тромбоз встречается в 3–5 раз чаще у больных со злокачественными новообразованиями, чем у больных без опухолей.¹ С помощью радионуклидной диагностики с использованием фибриногена, меченного ¹²⁵I, было установлено, что послеоперационные тромбозы глубоких вен нижних конечностей развиваются у 50–60 % онкологических больных, причем часть из них формируется уже на

операционном столе и в первые 3 сут после операции, около 70 % из них протекают бессимптомно.^{17,46} Анализ недавних исследований, опубликованный как часть согласительных руководящих положений Американской коллегии торакальных врачей, показал, что у 40–80 % больных раком, подвергающихся операциям, развивается тромбоз вен голени, у 10–20 % больных — тромбоз проксимальных вен нижних конечностей. Из пациентов, не получавших антитромботической профилактики перед операцией, 1–5 % умерли от послеоперационной ТЭЛА.^{6,44,47}

Таким образом, повышенный риск послеоперационного тромбоза глубоких вен и ТЭЛА у онкологических больных, подвергающихся обширным операциям, теперь хорошо уяснен.

Однако даже независимо от операции у больных со злокачественными новообразованиями повышен риск развития тромбозов глубоких вен и ТЭЛА у онкологических больных, поступающих в стационар, умерли от легочной эмболии, подтвержденной при вскрытии, тогда как среди умерших неонкологических больных ТЭЛА выявлена в 8 % случаев.^{44,48}

Больные раком часто иммобилизованы и находятся на постельном режиме из-за опухоли или осложнений (инфекции, сильная боль и т. д.). Вследствие обездвиженности больного даже на 1 нед. происходит замедление кровотока в венах нижних конечностей.^{34,49,50} Замедление кровотока связано с венозным стазом в отдельных участках тела, особенно выраженное в области икроножных мышц, а также со сдавлением сосудов извне опухолевыми массами. Венозный стаз предрасполагает к развитию венозного тромбоза, препятствуя разведению и «вымыванию» кровотоком активированных факторов свертывания. Вдобавок к этому повреждение эндотелиальных клеток при стазе вследствие гипоксии может вызвать активацию прокоагулянтных факторов крови.^{6,51} В настоящее время показано, что большой со злокачественным новообразованием, находящийся на постельном режиме, часто еще до лечебного вмешательства подвержен двукратному риску гибели от ТЭЛА.^{44,48}

Кроме того, повреждение сосудистой стенки вследствие операции или установки катетера может также повышать риск развития тромбоза. Опухолевые клетки могут повреждать эндотелий, непосредственно внедряясь в сосуды, вырабатывая факторы сосудистой проницаемости, приводящие к внесосудистому накоплению вокруг опухоли фибриногена и других факторов свертывания.^{3,12}



Таким образом, все три классических механизма формирования венозного тромбоза, описанные Р. Вирховым, имеют место у больных со злокачественными новообразованиями.

ХИМИОТЕРАПИЯ И СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Все больше данных свидетельствует о повышенном риске венозной тромбозной болезни у больных, которым проводится химиотерапия.^{1,2,5,15,39} Наиболее точная информация собрана о больных раком молочной железы, получающих адъювантную или паллиативную химиотерапию.

В исследовании М. Levine,⁵² сравнивавшем 12-недельный курс комбинированной химиотерапии с 36-недельным курсом у 205 больных со II стадией рака молочной железы, тромбоз эмболические осложнения отмечены у 6,8 % больных. Тромбоз не возникал после отмены лечения у больных, получавших 12-недельный курс, но отмечено 5 случаев тромбоза в течение 36 нед. при последующем 24-недельном лечении. Различие было статистически достоверным и свидетельствовало о четкой взаимосвязи между проведением химиотерапии и развитием тромбоза. В ряде исследований протоколов комбинированной химиотерапии не было установлено, является ли «тромбогенным» отдельный препарат или развитие тромбоза обусловлено действием сочетания нескольких препаратов.^{20,50,52,53}

Сочетание химиотерапии и гормонального лечения еще больше повышает риск тромбозных осложнений. Добавление антиэстрогена тамоксифена к стандартной цитотоксической терапии увеличивало частоту развития тромбоза с 0,8 до 2,3 % у женщин в менопаузе и с 2,3 до 8 % — в постменопаузе. Эти результаты были подтверждены недавним исследованием, включившим 703 женщины в постменопаузе. Тромбоз эмболические осложнения отмечены у 1,4 % пациенток, получавших только тамоксифен, и у 9,6 % женщин, получавших тамоксифен в сочетании с цитостатической химиотерапией; при этом большинство тромботических явлений возникло при проведении активной химиотерапии и частота их резко снизилась после прекращения лечения. В 3 случаях в этой группе тромбоз эмболические осложнения оказались смертельными.⁵⁰ Р. Saphner и соавт. проанализировали результаты 7 последовательных исследований, выполненных Восточной объединенной онкологической группой, которые подтвердили, что риск тромбоза повышается при сочетании тамоксифена с химиотерапией. У женщин в менопаузе назначение химиотерапии в дополнение к тамоксифену повышало риск тромбоза до 9 % в сравнении с 2,3 % при применении только тамоксифена. Некоторые учреждения рекомендуют отсрочить назначение тамоксифена до завершения цитотоксической терапии.^{5,12,52}

Хотя и признано, что тамоксифен является препаратом, вызывающим тромбоз у женщин с раком молочной железы, было проведено другое исследование, оценивающее тромбогенный эффект одного тамоксифена. В этом наблюдении здоровые женщины с риском развития рака молочной железы были рандомизированы, получали тамоксифен или плацебо в течение 5 лет. Отмечено увеличение риска тромбоза глубоких вен в группе тамоксифена по сравнению с группой плацебо (0,13 % ежегодно по сравнению с 0,084 %), частота ТЭЛА была 0,069 % по сравнению с 0,023 %. Самая высокая частота тромбоза и увеличение риска развития инсульта, связанные с приемом тамоксифена, наблюдались у женщин старше 50 лет. В этой группе больных на фоне приема тамоксифена было установлено снижение антитромбиновой активности плазмы и уровня протеина S.^{5,54,55}

У больных с распространенным раком молочной железы при проведении полихимиотерапии частота тромбоза еще более высокая. Сообщалось, что она составляет 17 %, при этом большинство тромботических осложнений возникло на протяжении активного лечения.^{44,54,56}

Высокий риск тромбоз эмболических осложнений отмечен у больных, получающих химиотерапию, и при некоторых других видах рака. Больные раком органов ЖКТ, поджелудочной железы, женских половых органов при проведении химиотерапии подвержены повышенному риску развития тромбоза. Было показано, что у 17 % больных раком яичников, получавших послеоперационную химиотерапию, развилась венозная тромбоз эмболическая болезнь.^{54,57}

Представляют интерес данные о повышении тромботических осложнений при применении эритропоэтина. У больных раком шейки матки, получающих химиотерапию в сочетании с лучевой терапией и эритропоэтином, тромбоз развился в 23 % случаев. В проведенных рандомизированных исследованиях у женщин, получавших эритропоэтин, тромботические осложнения развились в 28 % случаев, в контрольной группе — в 13 % случаев.^{5,58}

Механизм тромбоза, индуцированного химиотерапией, неясен, но, скорее всего, многофункционален. Основными причинами тромбогенеза, связанными с применением средств химиотерапии, являются:

- высвобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией;
- токсическое действие, направленное против эндотелия сосудов; при этом снижается уровень простациклина, тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена; возможно также нарушение синтеза молекулы фактора Виллебранда (количества или качества), что повышает тромботический потенциал эндотелия;
- снижение содержания естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С и S) вследствие гепатотоксичности;
- снижение фибринолитической активности;
- прямая активация тромбоцитов.^{1,5,52}

Известно, что применение L-аспарагиназы, митомицина С, дисплатина, режимов интенсивной химиотерапии перед трансплантацией костного мозга сопровождается высоким риском тромбоз эмболических осложнений.⁶ Аспарагиназа истощает запасы аспарагина в плазме. Это приводит к торможению синтеза белка как в лейкоцитах, так и во многих здоровых тканях. У больного нарушается синтез протеинов, участвующих в свертывании крови, включая протромбин, факторы V, VII, VIII, IX, X и XI, фибриноген, антитромбин III, протеины С и S, плазминоген. Наблюдается увеличение протромбинового времени, АЧТВ, тромбинового времени, снижение концентрации фибриногена. Эти нарушения свертывания развиваются через 1–2 нед. после прекращения приема препарата. У детей, получавших аспарагиназу в качестве индукционной химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе, тромботические осложнения развились в 1,2 % случаев.^{22,44}

При лечении высокими дозами химиопрепаратов, включающих цитозин-арабинозид, было обнаружено увеличение антигена фибринопептида А и активности РАИ, что свидетельствует об активации внутрисосудистого свертывания крови.

Химиотерапия может вызывать артериальную ишемию и тромбозы коронарных и церебральных сосудов или мелких сосудов конечностей. У 10 % больных при проведении длительных инъекций 5-фторурацила наблюдались ишемия миокарда и инфаркты.^{20,38,59}





Высокие дозы эстрогенов увеличивают риск тромботических осложнений. Полагают, что эстрогены повышают прокоагулянтную активность крови. При назначении аналога эстрогена диэтилстильбэстрола в лечении рака предстательной железы возникают сердечно-сосудистые осложнения.

Использование режима цисплатина с блеомицином у больных раком яичка может вызвать синдром Рейно.

Тромботические микроангиопатии описаны при лечении различными комбинациями блеомицина, цисплатина, митомицина и циклоспорина. Синдром обычно развивается в пределах месяца после назначения химиотерапии. Повреждение стенки сосуда связано с высвобождением мультимеров фактора Виллебранда из поврежденного или активированного эндотелия, которые могут вызывать внутрисосудистое склеивание тромбоцитов.^{5,15,52}

Новые противоопухолевые таргетные препараты, воздействующие на специфические молекулы в опухолевых клетках, в частности на сосудистый эндотелиальный фактор роста и рецептор эпидермального фактора роста, также свя-

заны с высоким риском развития тромботических осложнений. По данным В. Кюепеп и соавт.,⁶⁰ при лечении цисплатином в комбинации с гемцитабином и SU5416 больных с солидными опухолями тромботические осложнения развились в 42 % случаев; по данным Каккаг и соавт.,⁵ у больных раком толстой кишки при использовании фторурацила в комбинации с лейковорином и бевацизумабом тромботические осложнения развились в 14,2 % случаев, в комбинации фторурацила с лейковорином — в 2,9 % случаев.⁶¹

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, постоянная активация свертывания крови у больных со злокачественными новообразованиями, участие системы гемостаза в опухолевом росте и метастазировании, а также различные методы лечения, повышающие риск развития тромбоза и повторной ТЭЛА диктуют необходимость проведения современной целенаправленной профилактики нарушений системы гемостаза и связанных с ними тромботических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donati M. B. Cancer and thrombosis. *Haemostasis* 1994; 24: 128–31.
2. Levine M. N., Rickles F., Kakkar A. K. Thrombosis in cancer patients. *American Society of Clinical Oncology, 38 Annual Meeting, Orlando, 2002 May 18–21.* — P. 57–60.
3. Green K. B., Silverstein R. L. Hypercoagulability in cancer. *Hemat. Onc. Clin. N. Am.* 1996; 10: 499–530.
4. Hillen H. F. Thrombosis in cancer patients. *ESMO Ann. Oncol.* 2000; 11(Suppl. 3): 273–6.
5. Levine M. N., Lee A. Y., Kakkar A. K. Thrombosis and cancer. *American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting, 2005 May 13–17.* — P. 748–777.
6. Agneli G. Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association. *Thromb. Haemost.* 1997; 78(1): 117–20.
7. Bastounis E. A., Karayiannakis A. J., Marki G. et al. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study. *J. Int. Med.* 1996; 239: 153–6.
8. Comuz G., Pearson S. D., Creager M. et al. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 785–93.
9. Prandoni P., Lensing A. W., Buller H. R. et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *New Engl. J. Med.* 1992; 327: 1128–33.
10. Ahmed Z., Mohaddin Z. Deep vein thrombosis as a predictor of cancer. *Angiology* 1996; 47: 261–5.
11. Hettiarachi R. J., Lok J., Prins M. H. et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis. *Cancer* 1998; 83: 180–5.
12. Prandoni P., Piccioli A., Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Hematologica* 1999; 84: 437–45.
13. Prandoni P., Lensing A., Piccioli A. et al. Ultrasonography of contralateral veins in patients with unilateral deep-vein thrombosis. *Lancet* 1998; 352: 786.
14. Rance A., Emmerich J., Guedj C. et al. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 350: 1448–9.
15. Loreto M. F., Martinis D. E., Corsi M. P. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol. Oncol. Res.* 2000; 6(4): 302–12.
16. Smorenburg S. M., Hutten B. A., Prins M. N. Should patients with venous thromboembolism and cancer be treated differently? *Haemostasis* 1999; 29(Suppl.): 91–7.
17. Балуда В. П., Балуда М. В., Тлепушук Н. К., Циб А. Ф. Рак и тромбоз. — М., Обнинск, 2001. — 153 с.
18. Bromberg M. E., Cappello M. Cancer and blood coagulation: molecular aspects. *Cancer* 1999; 3: 132–8.
19. Falanga A., Tickles F. R. Pathophysiology of the thrombotic state in the cancer patient. *Semin. Thromb. Haemostas.* 1999; 25: 173–82.
20. Bauer K. A., Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 223–35.
21. Lip J. A., Chin B. S., Blann A. D. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol.* 2002 Jan; 3(1): 27–34.
22. Rickles F., Falanga A. A Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb. Res.* 2001; 102: 215–24.
23. Piccioli A., Prandoni P., Ewenstein B. M., Goldhaber S. Z. Cancer and venous thromboembolism. *Am. Heart J.* 1996; 132: 850–5.
24. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. — М.: Изд-во «Спорт и культура», 1999. — 464 с.
25. Becker R. C., Fintel D. J., Green D. Antithrombotic therapy, 2nd ed. — U.S.A., 2002. — 352 p.
26. Eilertsen K. E., Osterud B. Tissue factor: pathophysiology and cellular biology. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2004; 15(7): 521–38.
27. Roberts H. R., Monroe D. M., Oliver J. A. et al. Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia.* 1998; 4: 331–4.
28. Rao L. M., Norfang O., Hoang A. D., Pendurthi U. R. Mechanism of antithrombin III inhibition of factor VIIa/tissue factor activity on cell surfaces. Comparison with tissue factor pathway inhibitor/factor Xa-induced inhibition of factor VIIa/tissue factor activity. *Blood.* 1995; 85: 121–9.
29. Sallah S., Wan J. Y., Nguyen N. P. et al. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb. Haemost.* 2001 Sep; 86(3): 828–33.
30. Кузник Б. И. Физиология и патология системы крови. — Чита, 2004. — 230 с.
31. Walsh P. N. Platelets and factor XI bypass the contact system of blood coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 1999; 82: 234–42.
32. Colman R. W. Biologic activities of the contact factors in vivo. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 1568–77.
33. Martincic D., Kravtsov V., Gailani D. Factor XI messenger RNA in human platelets. *Blood* 1999; 94: 3397–404.
34. Бокарев И. Н., Попова Л. В. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии. — М.: МИА, 2005. — 208 с.
35. Воробьев П. А. Актуальный гемостаз. — М.: Ньюдиамед, 2004. — 140 с.
36. Folkman J. Tumors angiogenesis and tissue factor. *Nat. Med.* 1996; 2: 167–8.
37. Friedman R. Duration of prophylaxis for venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty: finding from the Global Orthopaedic Registry. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 115: 1436.
38. Bauer K. A. Hypercoagulability in the absence of malignancy: diagnostic and management strategies for the consulting oncologist-hematologist. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001: 301–8.
39. Lee A. J. Treatment strategies for venous thromboembolism in the cancer patient. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001: 309–15.
40. Salvati E. A., Pelligini V. D., Sharrock H. N. et al. Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement: Symposium. *J. Bone Jet. Surg.* 2000; 82A: 252–70.
41. Gouin-Thibault I., Samama M. M. Laboratory diagnosis of the thrombophilic state in cancer patients. *Semin. Thromb. Haemostas.* 1999; 25: 167–72.
42. Елизарова А. Л. Диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза при хирургическом лечении больных раком толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 23 с.
43. Маджуга А. В., Сомонова О. В., Елизарова А. Л. и др. ДВС-синдром в онкологии. *Materia Medica* 1997; 1(13): 45–52.
44. Kakkar A. K., Williamson R. C. N. Prevention of venous thromboembolism in cancer using low-molecular-weight heparins. *Haemostasis* 1997; 27(Suppl. 1): 32–7.
45. Kakkar A. K., Haas S., Walsh D. et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract). *Thromb. Haemost.* 2001; 86 (Suppl.): Oc1732.
46. Евтюхин А. И., Соколовская Н. Е., Леоненков В. В., Утешева М. А. Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии у онкологических больных. *Соврем. онкол.* 2001; 3(2): 45–50.
47. Bergmann J. F., Elkharrat D. Prevention of venous thromboembolic risk in non-surgical patients. *Haemostasis.* 1996; 26(Suppl. 2): 16–23.
48. Levitan N., Dowlaty A., Remick S. et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999; 78: 285–91.





О. В. Соимова и др.

- 49.** *Arcelus J. I.* Recognizing the risk of VTE in surgical patients. International Surgical Thrombosis Meeting "Optimizing VTE Management in surgical patients" (abstract). — Greece, 2007.
- 50.** *Bergmann J. F., Elkharrat D.* Prevention of venous thromboembolic risk in non-surgical patients. *Haemostasis* 1996; 26(Suppl. 2): 16–23.
- 51.** *Haas S. K.* Venous thromboembolic risk and its prevention in hospitalized medical patients. *Semin. Thromb. Haemost.* 2002; 28: 577–83.
- 52.** *Levine M. N.* Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb. Haemost.* 1997; 78: 133–6.
- 53.** *Alikhan R., Peters F., Wilmott R.* et al. Epidemiology of fatal pulmonary embolism in non-surgical patients (abstract). *Blood* 2002; 100: 276.
- 54.** *Kakkar A. K., Williamson R. C. N.* Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin. Thromb. Haemost.* 1999; 25(2): 239–43.
- 55.** *Cushman M., Costantino J. P., Bovill E. G.* et al. Effect tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer: the breast cancer prevention trial. *Br. J. Haematol.* 2003; 120(1): 109–16.
- 56.** *Pritchard K. I., Paterson A. H., Paul N. A.* et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National cancer institute of Canada clinical trials group breast cancer site group. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 2731–7.
- 57.** *von Tempelhoff G. F., Dietrich M., Niemann F.* et al. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb. Haemost.* 1997; 77: 456–61.
- 58.** *Rosenzweig M. Q., Bender C. M., Lucke J. P.* et al. The decision to prematurely terminate a trial of R-HuEPO due to thrombotic events. *J. Pain Symptom Manage* 2004; 27: 185–90.
- 59.** *Bauer K. A.* The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 367–73.
- 60.** *Kuonen B. C., Rosen L., Smit E. F.* Dose-finding and pharmacokinetic study of cisplatin, gemcitabine and SU5416 in patients with solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 6–95.
- 61.** *Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W.* et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–42.

