

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наталья Геннадьевна Кормош<sup>1</sup>, Константин Павлович Лактионов<sup>2</sup>,  
Оксана Васильевна Сомонова<sup>3</sup>, Эрна Гаспаровна Горожанская<sup>4</sup>

### ТРОМБОЗ — ФАКТОР ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

<sup>1</sup> К. м. н., врач, отделение опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>2</sup> Д. м. н., профессор, заведующий, отделение опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической  
онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>3</sup> Д. м. н., ведущий научный сотрудник, клиничко-диагностическая лаборатория НИИ клинической онкологии  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

<sup>4</sup> Д. м. н., врач, клиничко-диагностическая лаборатория НИИ клинической онкологии  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отделение опухолей женской репродуктивной системы,  
e-mail: nkormosh@hotmail.com

У больных раком яичников, получающих химиотерапию, повышен риск развития тромбоза. Целью настоящего исследования была оценка влияния активности метаболических процессов в тромбоцитах на риск развития тромбоза на фоне химиотерапии первой линии, а также на выживаемость больных раком яичников. В исследование включены 102 первичные больные раком яичников, которым проводилась платиносодержащая химиотерапия как часть комбинированного лечения в хирургическом отделении № 8 НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН в период с 1998 по 2007 г. и которые продолжали наблюдаться и лечиться до марта 2012 г. Показано, что тромбоз на фоне химиотерапии развивается у 19,5% больных распространенным раком яичников в течение первых 4 курсов и в 63,6% случаев протекает бессимптомно. Тромбоз является независимым фактором прогноза, а его частота и тяжесть зависит от эффективности терапии и наличия сопутствующих заболеваний. По данным регрессионного анализа, такие показатели, как тромбоцитоз более  $400 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение объема тромбоцитов более 9,6 фл, а также одновременное увеличение активности супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы и уровня глутатиона в тромбоцитах выше, чем у практически здоровых женщин, до начала химиотерапии ассоциировались с низкой выживаемостью больных, но не с риском развития тромбоза. Сделан вывод о необходимости профилактики тромбоза у больных распространенным раком яичников с сопутствующими заболеваниями в процессе первых 4 курсов химиотерапии и у больных с прогрессирующим заболеванием на фоне лечения, а также признана необходимость включения в стандарты контрольного обследования на фоне химиотерапии ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей.

**Ключевые слова:** рак яичников, химиотерапия, тромбоз, редокс-статус тромбоцитов.

#### Сокращения

АОС	антиоксидантная система
АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время
ДИ	доверительный интервал
МДА	малоновый диальдегид
ОР	отношение рисков
ОС	окислительный стресс
РКМФ	растворимые комплексы фибрин-мономеров

РЯ	рак яичников
СОД	супероксиддисмутазы
ТГВ	тромбоз глубоких вен нижних конечностей
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ХП	химиопрепараты
ХТ	химиотерапия
GSH	глутатион
GST	глутатион-S-трансфераза
MPV	средний объем тромбоцитов

Рак яичников (РЯ) характеризуется агрессивным течением и лидирующими позициями по показателям смертности среди онкогинекологической патологии. До настоящего времени заболевание выявляется на поздних стадиях: у 39,9% больных — на III и у 21,6% — на IV стадии с шансами 5-летней выживаемости не более 15—20% и летальностью на 1-м году после установления диагноза менее 27,4% [1; 2].

Одной из основных непосредственных причин смерти онкологических больных являются тромботические осложнения [3]. Несмотря на то что тромбоциты играют ведущую роль в запуске образования тромба, а гиперкоагуляция неизменно сопровождает опухолевую прогрессию и нарастает в процессе противоопухолевого лечения, показано, что ни один из гемостатических маркеров коагуляции не имеет прогностического значения для возникновения тромбоза [4; 5]. Вместе с тем в последних работах высказывается предположение, что тромбоциты принимают непосредственное участие в процессах метастазирования и способствуют агрессивному течению злокачественных новообразований [6—8]. Однако механизмы, лежащие в основе паранеопластического тромбоцитоза, а также его биологическая значимость остаются неясными.

В последнее десятилетие достигнуто понимание, что паранеопластические синдромы служат проявлением функционально-метаболических нарушений, в патогенезе которых важную роль играет ОС [9—14]. Кроме того, развитие ОС является одним из механизмов противоопухолевого действия цитостатиков, в частности препаратов платины.

В этой связи комплексное изучение редокс-статуса тромбоцитов в процессе ХТ в зависимости от выживаемости больных РЯ представляется актуальным. Поэтому целью настоящего исследования была оценка влияния активности метаболических процессов в тромбоцитах на риск развития тромбоза на фоне химиотерапии первой линии с включением производных платины, а также на выживаемость больных РЯ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 102 больные РЯ (20 — IA—IIA стадий и 82 — IIIB—IV стадий), проходившие обследование и лечение в хирургическом отделении № 8 НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН в период с 1998 по 2007 г., а также данные наблюдения за ними до марта 2012 г. Группу контроля составили 22 практически здоровые женщины. Медиана наблюдения за всей группой больных РЯ ( $n = 102$ ) составила 36,6 (0,7—175,1) мес.

Всем больным ХТ назначалась консультантами-химиотерапевтами из отделений НИИ КО РОНЦ РАМН в соответствии с принятыми на момент лечения методиками. Во всех случаях ХТ проводилась стационарно.

Схемы ХТ, используемые в настоящей работе:

РС — циклофосфамид, 650—1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно + цисплатин, 75—100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, в 1-й день;

САР — циклофосфамид, 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно + цисплатин, 50—75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно + доксорубин, 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, в 1-й день;

Карбоплатин в монорежиме AUC 6—7 мг/мл/мин.

ТС — карбоплатин, AUC 5—6 мг/мл/мин, либо цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup> + паклитаксел, 175 мг/м<sup>2</sup>.

Для изучения редокс-статуса в тромбоцитах исследованы следующие показатели: уровень МДА, активность ферментов первой линии АОС — СОД и каталазы, а также система GSH — по уровню GSH и активности GST. В анализ также включены некоторые стандартные показатели общего анализа крови и коагулограммы. У всех пациенток эти показатели измеряли перед каждым курсом ХТ и на 3-и сутки после него.

Уровень МДА определяли методом Uchiyama [15], результаты выражали в микромолях на 1 мг белка. Активность СОД определяли методом Fridovich [16], результаты выражали в единицах (ед) на 1 мг белка за 1 мин. Об активности каталазы судили по скорости утилизации перекиси водорода методом Beers and Sizer [17], результаты выражали в единицах активности (ед) на 1 мг белка за 1 мин. Уровень GSH определяли по реакции с 5,5-дитио-бис-2-нитробензойной кислотой [18], результаты выражали в микромолях на 1 мг белка. Активность GST определяли по скорости образования конъюгатов восстановленного GSH с 1-хлор-2,4-динитробензолом [19], результаты выражали в микромолях на 1 мг белка за 1 мин. Содержание белка в исследуемой пробе определяли по методу Брэдфорда [20].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica (version 7; StatSoft, Inc.) и SPSS (version 15.0; Inc. Chicago, IL). Для анализа количественных данных использовали непараметрические методы: ранговые корреляции Спирмена, при сравнении двух независимых групп — критерий Манна—Уитни, зависимых — критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Все данные в таблицах представлены в виде медианы (25-й квартиль — 75-й квартиль). При определении влияния признака на риск развития тромботических осложнений использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ.

Общую выживаемость определяли от начала лечения до смерти от любой причины или до последнего контакта с больной. Для выявления признаков, влияющих на выживаемость, использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса.

## Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Средний возраст больных РЯ I—IIA стадий составил 41 год. Всем больным выполнено радикальное хирургическое вмешательство. По морфологической структуре опухоли представлены аденокарциномой: у 13 пациенток — серозно-сосочкового типа, у 2 — муцинозного, у 5 — эндометриоидного, в 2 случаях — смешанного типа; у одной больной обнаружена злокачественная опухоль Бреннера. Профилактическая ХТ во всех случаях включала цисплатин в комбинации с циклофосфамидом. У 5 (25%) из 20 больных ранним РЯ выявлен рецидив заболевания в сроки 14—89 мес. На момент окончания исследования живы и находятся в очередной ремиссии 2

из 5 больных с рецидивом раннего РЯ. Из оставшихся 15 больных живы 12; причина смерти 3 пациенток не была связана с онкопатологией. Таким образом, при медиане времени наблюдения за больными ранним РЯ 98,3 мес медиана общей продолжительность жизни не достигнута.

У больных распространенным РЯ опухоли были представлены аденокарциномой: у 62 пациенток — серозно-сосочкового типа, у 8 — муцинозного, у 7 — эндометриоидного типа, у 3 — мезонефроидного, в 2 случаях — смешанного типа.

Все больные РЯ IIВ—IV стадий разделены на группы по продолжительности жизни — более 5 лет (1-я группа) и менее 1 года (3-я группа). Оставшиеся больные объединены во 2-ю группу. Характеристика групп представлена в табл. 1.

ХТ во всех случаях включала препараты платины (цисплатин/карбоплатин): в монорежиме — у 15 больных; в комбинации с циклофосфамидом — у 32, с таксанами — у 25, с антрациклинами и циклофосфамидом — у 10.

В анализ в общей сложности включены полные данные 440 курсов ХТ. Сюда вошли 81 (86,2%) из 94 курсов профилактической ХТ, проведенных 20 больным РЯ I—IIА стадий; 102 (81%) из 126 курсов ХТ, проведенных 21 больной 1-й группы (с продолжительностью жизни более 5 лет); 188 (78%) из 248 курсов ХТ, проведенных 44 больным 2-й группы (с продолжительностью жизни 1—5 лет); 69 (90%) из 77 курсов ХТ, проведенных 17 больным 3-й группы (с продолжительностью жизни менее 1 года).

#### Изменение редокс-статуса тромбоцитов у больных РЯ в процессе ХТ

Для анализа редокс-статуса тромбоцитов в процессе ХТ и определения общих тенденций сначала изучали уровень МДА и показатели АОС у всех больных РЯ (без разделения на группы) до и после введения ХП. Обнаружено, что диапазон вариабельности показателей как до, так и после ХТ значительный, а изменения изучаемых показателей носят маятникообразный характер. Наиболее вариабельным показателем был уровень МДА, медиана которого до курса ХТ составляла 2,22 мкмоль/мг белка, а после ХТ — 3,04 мкмоль/мг белка ( $p = 0,031$ ). Общих тенденций в изменении активности компонентов АОС после введения ХП не выявлено.

С учетом маятникообразного характера изменений изучаемых показателей представляла интерес зависимость между ними до и после курса ХТ. Корреляция между уровнем МДА до и после ХТ была положительной, невысокой, но статистически значимой ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$ ). Столь слабая корреляция объяснялась тем, что динамика изменения уровня МДА после курса ХТ была разнонаправленной даже при рассмотрении показателей у одной больной.

Для того чтобы изучить такую динамику показателей, было необходимо представить ее в виде разницы (дельты) между уровнем показателя после и до ХТ. При этом повышение показателя после ХТ соответствовало положительным значениям дельты, а понижение — отрицательным. Динамика уровня МДА (дельта) на 3-и сутки после введения ХП в зависимости от значений до ХТ

представлена на рис. 1. Несмотря на большой разброс данных, определяется четкая зависимость между уровнем МДА до ХТ и динамикой этого показателя после ХТ ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ). Как видно, при более низком уровне до введения ХП концентрация МДА после ХТ увеличивалась, а при высоком исходном уровне — снижалась.

Изучение показателей АОС в тромбоцитах у больных РЯ в процессе ХТ выявило, что любой из этих показателей изменяется в зависимости от исходного уровня (табл. 2). Разнонаправленность корреляций каждого показателя до и после ХТ и этого показателя с дельтой его изменения после ХТ свидетельствует о том, что изменения на фоне ХТ приводят к колебаниям показателя в определенных пределах — низкие повышаются, но остаются относительно низкими, а высокие, понижаясь, все равно остаются относительно высокими. Таким образом, каждый курс ХТ вызывает в тромбоцитах активные биохимические процессы, но в целом в общей группе больных РЯ принципиально не изменяет исходный уровень окислительного метаболизма.

При анализе показателей в группах не выявлено достоверных изменений уровня МДА и показателей АОС в тромбоцитах в динамике от первого до последнего курса ХТ первой линии. Поэтому для дальнейшего анализа информация о номере курса ХТ исключена из рассмотрения, а соответствующие показатели объединены.

Сравнительный анализ уровня МДА и показателей АОС в тромбоцитах как до, так и после ХТ не выявил достоверных различий между группами ни по одному показателю. Однако наиболее высокие показатели АОС тромбоцитов до введения ХП наблюдались в 3-й группе (табл. 3). Так, в тромбоцитах больных этой группы медиана активности СОД возростала на 63%, каталазы — на 25%, GST — на 24%, концентрации GSH — на 70% по сравнению с таковыми у практически здоровых женщин. У больных ранним РЯ и у пациенток с диссеминированным РЯ 1-й группы медиана активности СОД возростала на 46%, а медиана активности каталазы, GST и концентрации GSH в тромбоцитах до введения ХП приближалась к соответствующим значениям у практически здоровых женщин. Полученные данные свидетельствуют о том, что поддержание редокс-статуса тромбоцитов у больных 3-й группы происходило как за счет повышения активности, так и за счет расширения антиоксидантного ответа — увеличения числа антиоксидантных соединений, участвующих в детоксикации активных форм кислорода.

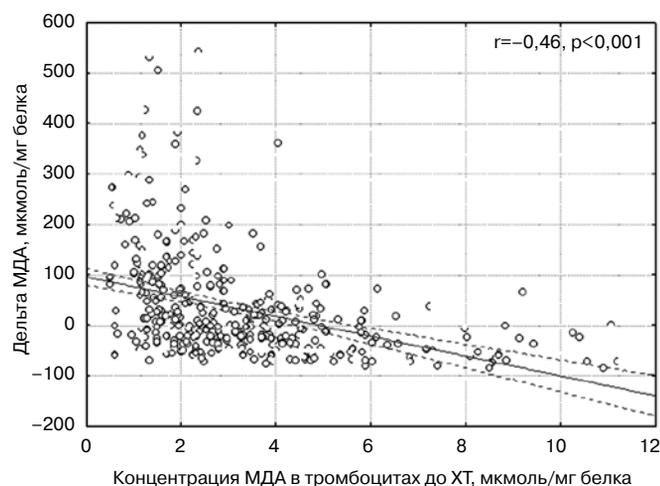
На 3-и сутки после введения ХП на фоне общей тенденции роста концентрации МДА в тромбоцитах динамика показателей АОС в группах была различной. У больных ранним и диссеминированным РЯ 1-й группы после введения ХП наблюдалась тенденция к росту концентрации GSH ( $p > 0,05$ ) и активности СОД ( $p > 0,05$ ). У пациенток 2-й группы такой реакции АОС в тромбоцитах не обнаружено, а у больных 3-й группы наблюдалась обратная тенденция к снижению показателей АОС ( $p > 0,05$ ).

Учитывая разнонаправленность полученных тенденций в группах, а также маятникообразное изменение каждого из показателей, мы предположили наличие различий в суммарном антиоксидантном ответе тромбоцитов по отношению к уровню МДА после введения ХП. Для проверки этого предположения все показатели

Таблица 1

**Основные клинические характеристики больных диссеминированным РЯ в группах**

Параметр	1-я группа (более 5 лет)	2-я группа (1—5 лет)	3-я группа (менее 1 года)
Число больных	21	44	17
Возраст на момент постановки диагноза, годы	48,2	52,5	54,6
Стадии			
IIВ	4	0	0
IIС	1	1	0
IIIА	2	1	0
IIIВ	0	1	0
IIIС	9	29	8
IV	5 (23,8%)	12 (27,3%)	9 (52,9%)
Сопутствующие заболевания			
нет	8	15	4
сочетанные	3	12	10
Первичная циторедуктивная операция	16	16	10
оптимальная	13	5	1
Неoadьювантная ХТ	5	28	7
число курсов	2 (1—4)	2 (1—4)	4,7 (1—6)
Промежуточная циторедуктивная операция	5	21	3
оптимальная	5	12	0
Эффект ХТ первой линии			
полная регрессия	21 (100%)	25 (56,8%)	0
частичная регрессия	0	11	0
стабилизация	0	0	3
прогрессирование	0	8	14 (77,7%)
Статус на момент окончания исследования			
умерла	13	44	17
жива в ремиссии	2	—	—
жива без рецидива	6	—	—
Время до прогрессирования, мес	66,5 (26,9—131,4)	13,5 (3,9—21,7)	5,6 (0,7—8,2)
Общая продолжительность жизни в группах, мес	87,7 (61,1—175,1)	29,3 (12,6—57,4)	6,2 (0,7—11,2)
Общая продолжительность жизни	31,4 мес		

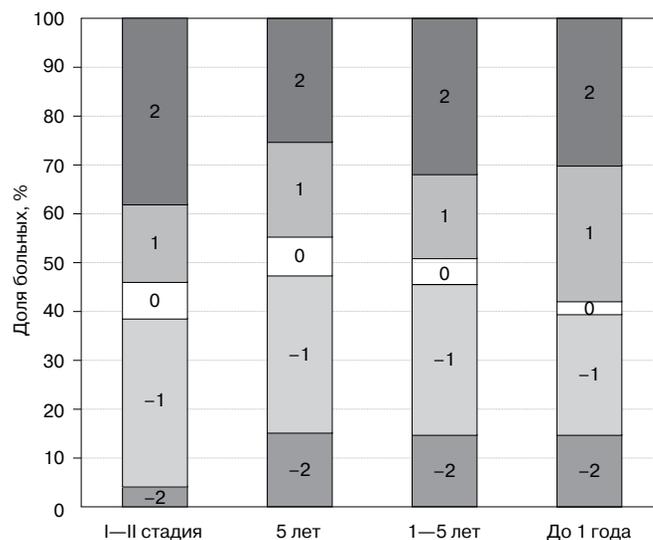


**Рисунок 1. Изменение уровня МДА в тромбоцитах после ХТ в зависимости от значений до ХТ.**

АОС (СОД, каталаза, GSH, GST) были представлены в виде суммы процентного изменения каждого показателя после введения ХП. Полученные данные, а также дельта МДА разделены на 5 градаций: 2 — увеличение более чем на 50%, 1 — увеличение менее чем на 50%, 0 — без динамики, -1 — уменьшение менее чем на 50%, -2 — уменьшение более чем на 50%. Такой подход позволил нам учесть вклад каждого курса ХТ в изменения изучаемых показателей. Иллюстрация полученных данных представлена на рис. 2, 3.

Согласно представленным данным, у больных РЯ независимо от стадии опухолевого процесса и разделения на группы концентрация МДА и суммарная активность компонентов АОС в тромбоцитах после введения ХП сохраняли стабильный уровень в единичных случаях. Рост уровня МДА в каждой из групп наблюдался почти в 60% случаев, из них в 50% случаев рост уровня МДА был существенным и составлял более 50% исходного. Такое изменение концентрации МДА свидетельствует об активизации свободнорадикальных реакций в тромбоцитах после введения ХП.

В ответ на введение ХП в 60% случаев наблюдался суммарный рост активности антиоксидантных соединений в тромбоцитах у больных ранним РЯ, а также у больных с диссеминированным опухолевым процессом 1-й группы (с продолжительностью жизни более 5 лет). Из них в 40% случаев этот рост был интенсивным и составлял более 50% своего исходного уровня. У пациенток с диссеминированным опухолевым процессом 3-й группы (с продолжительностью жизни менее 1 года) интенсивный суммарный рост активности эндогенных антиоксидантов в тромбоцитах наблюдался только в 20% случаев, у пациенток 2-й группы — в 24% случаев. Основной реакцией тромбоцитов больных 3-й группы на введение ХП было снижение суммарной активности АОС. Эта реакция наблюдалась в 58% случаев всех курсов ХТ. У больных ранним РЯ и у больных с диссеминированным опухолевым процессом и высокой продолжительностью жизни такие изменения АОС тромбоцитов можно считать компенсаторными, а у пациенток 2-й и 3-й групп — недостаточны-

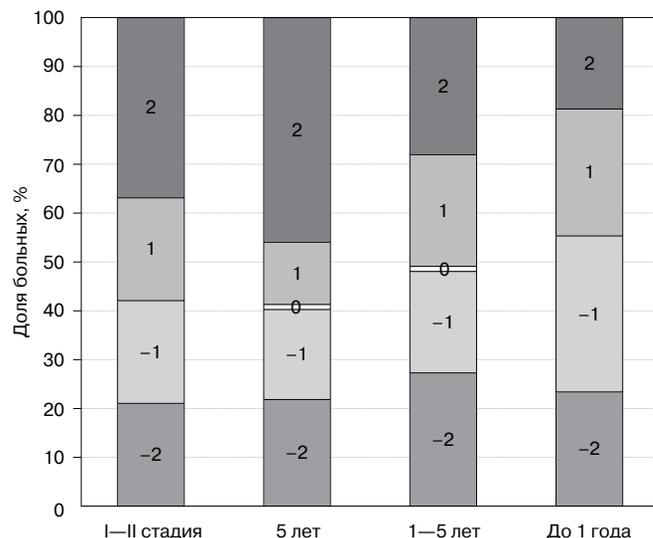


**Рисунок 2. Изменение уровня МДА в тромбоцитах в процессе ХТ у больных РЯ. 2 — увеличение более чем на 50%; 1 — увеличение менее чем на 50%; 0 — без динамики; -1 — уменьшение менее чем на 50%; -2 — уменьшение более чем на 50%.**

ми для компенсации свободнорадикального окисления в тромбоцитах после введения ХП.

Суммируя полученные данные, можно констатировать, что изменение уровня МДА в тромбоцитах зависит от ХП как таковых, а реакция АОС связана также с продолжительностью жизни. Это, в свою очередь, заставляет предположить изменение свойств тромбоцитов в процессе опухолевой прогрессии, в частности их ответа на ОС, вызванный проведением ХТ.

В процессе ХТ отмечены также некоторые различия в группах по стандартным общеклиническим показателям крови и данным коагулограммы. До начала ХТ самый вы-



**Рисунок 3. Изменение суммарной активности компонентов АОС в тромбоцитах в процессе ХТ у больных РЯ. 2 — увеличение более чем на 50%; 1 — увеличение менее чем на 50%; 0 — без динамики; -1 — уменьшение менее чем на 50%; -2 — уменьшение более чем на 50%.**

Таблица 2

**Корреляции уровня МДА и показателей АОС в тромбоцитах у больных РЯ до и после ХТ**

Показатель	МДА	СОД	Каталаза	GSH	GST
До — после ХТ	$r = 0,40; p < 0,001$	$r = 0,29; p < 0,001$	$r = 0,40; p < 0,001$	$r = 0,41; p < 0,001$	$r = 0,38; p < 0,001$
До ХТ — дельта на фоне ХТ	$r = -0,46; p < 0,001$	$r = -0,48; p < 0,001$	$r = -0,51; p < 0,001$	$r = -0,44; p < 0,005$	$r = -0,54; p < 0,001$

сокий уровень тромбоцитов в крови наблюдался у пациенток 3-й группы —  $393 \times 10^9/\text{л}$ . Это выше, чем у больных ранним РЯ и у больных 1-й группы —  $248 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) и  $313 \times 10^9/\text{л}$  ( $p > 0,05$ ) соответственно. В процессе ХТ количество тромбоцитов снижалось у больных с диссеминированным опухолевым процессом во всех группах, однако наиболее высокий уровень тромбоцитов сохранялся у пациенток 3-й группы. У них медиана количества тромбоцитов на всех курсах ХТ составляла  $277 \times 10^9/\text{л}$ , в то время как у больных 1-й группы —  $246 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). У больных ранним РЯ в процессе адьювантной ХТ медиана количества тромбоцитов практически не изменялась по сравнению с исходным и составляла  $227 \times 10^9/\text{л}$ . Отсрочка ХТ по причине тромбоцитопении ни в одной из групп не зафиксирована.

Анализ тромбоцитов по их среднему объему (MPV) не выявил достоверных различий между группами. Однако тенденция к увеличению MPV как до, так и после введения ХП наблюдалась у больных 3-й группы, у которых медиана значений этого показателя превышала таковую у практически здоровых женщин на 24% ( $p < 0,05$ ). У больных ранним РЯ и пациенток с диссеминированным опухолевым процессом 1-й группы повышение уровня MPV не обнаружено.

Анализ изменений реологических показателей на фоне ХТ в динамике, от первого до последнего курса, не выявил достоверных различий в изучаемых группах. Иная картина обнаружена при сравнении реологических показателей до проведения курса ХТ и на 3-и сутки после него (табл. 4). Во всех изучаемых группах на 3-и

Таблица 3

**Показатели редокс-статуса тромбоцитов у больных РЯ на фоне ХТ**

Группа	Сроки исследования	СОД, ед/мин/мг белка	МДА, мкмоль/мг белка	Каталаза, ед/мин/мг белка	GSH, мкмоль/мг белка	GST, мкмоль/мин/мг белка	
Здоровые женщины	—	27,5 (17,8—44,6)	1,46 (0,95—2,49)	0,020 (0,009—0,035)	0,130 (0,079—0,206)	0,092 (0,062—0,130)	
IA—IIA стадии	До ХТ	40,3 (32,9—51,9) <sup>a</sup>	2,0 (1,30—3,06) <sup>a</sup>	0,021 (0,015—0,030)	0,134 (0,084—0,222)	0,100 (0,085—0,131)	
	После ХТ	55,8 (35,8—62,7)	2,8 (2,12—4,04) <sup>b</sup>	0,022 (0,014—0,032)	0,166 (0,109—0,246)	0,101 (0,085—0,136)	
IIB—IV стадии	1-я группа	До ХТ	40,8 (29,3—50,5) <sup>a</sup>	2,1 (1,28—3,76) <sup>a</sup>	0,019 (0,009—0,029)	0,129 (0,071—0,246)	0,096 (0,067—0,131)
		После ХТ	46,9 (36,1—56,6)	3,0 (2,42—5,48) <sup>b</sup>	0,022 (0,012—0,036)	0,165 (0,101—0,260)	0,105 (0,077—0,134)
	2-я группа	До ХТ	38,4 (33,2—52,8) <sup>a</sup>	2,1 (1,73—4,01) <sup>a</sup>	0,018 (0,011—0,034)	0,180 (0,119—0,268) <sup>a</sup>	0,100 (0,088—0,143)
		После ХТ	40,2 (33,8—53,7)	3,0 (2,06—5,01) <sup>b</sup>	0,016 (0,011—0,023)	0,188 (0,114—0,298)	0,087 (0,067—0,123)
	3-я группа	До ХТ	44,9 (30,8—56,7) <sup>a</sup>	2,3 (1,94—4,46) <sup>a</sup>	0,025 (0,019—0,048)	0,222 (0,109—0,272) <sup>a</sup>	0,114 (0,091—0,151)
		После ХТ	40,1 (28,0—46,2)	3,3 (2,52—5,64) <sup>b</sup>	0,022 (0,016—0,031)	0,217 (0,090—0,241)	0,102 (0,073—0,130)

<sup>a</sup> $p < 0,05$  по сравнению с показателями у здоровых женщин.<sup>b</sup> $p < 0,05$  по сравнению с показателями до ХТ.

сутки после ХТ отмечены укорочение АПТВ ( $p < 0,03$ ) и рост агрегационной способности тромбоцитов ( $p < 0,04$ ). Это отражает изменения первичного тромбоцитарного и плазменного гемостаза и свидетельствует о гиперкоагуляции, развившейся после введения ХП.

Наиболее высокий уровень фибриногена как до, так и после введения ХП наблюдался у пациенток 3-й группы. У них же этаноловый тест был преимущественно слабоположительный, что является дополнительным признаком изменений коагуляционного гемостаза и усиления фибринолиза. Достоверных изменений уровней фибриногена и РКМФ после проведения ХТ в группах не выявлено.

Для того чтобы определить, есть ли связь между гематологическими характеристиками тромбоцитов и показателями их редокс-статуса до введения ХП, мы провели корреляционный анализ. Он выявил связь между уровнем МДА ( $R = 0,30$ ;  $p = 0,03$ ), активностью GST ( $R = 0,29$ ;  $p = 0,02$ ) и концентрацией GSH ( $R = 0,43$ ;  $p = 0,04$ ) в тромбоцитах и их средним объемом (MPV). После введения ХП обнаруженные корреляции не сохранялись.

Корреляций изучаемых редокс-показателей с количеством тромбоцитов и их агрегационной способностью не обнаружено. Полученные данные позволяют предположить гетерогенность пула тромбоцитов у больных РЯ и преимущественное появление крупных тромбоцитов с высокой метаболической и антиоксидантной активностью у больных с низкой продолжительностью жизни.

Клинический анализ показал, что тромботические осложнения на фоне ХТ наблюдались у 17 (16,7%) из 102 больных. Частота развития тромботических осложнений у больных распространенным РЯ составляла 19,5% и была высокой во всех группах, но в 3-й группе тромботические осложнения наблюдались чаще и были тяжелее. Так, в 3-й группе тромботические осложнения развились у 7 (41%) из 17 больных: фатальная ТЭЛА — у 3 (после второго и четвертого курсов), инфаркт миокарда — у 2 (после 4 курсов), ТГВ — у 2 (после первого и четвертого курсов). Из 44 больных 2-й группы тромботические осложнения наблюдались у 8 (18%): тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии — у 1 (после второго курса), ТГВ — у 7 (в процессе первых 4 курсов). Из 21 па-

Таблица 4

**Количество тромбоцитов и показатели реологии крови у больных РЯ до ХТ и на 3-и сутки после нее**

Группа		Показатель						
		Сроки исследования	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	MPV, фл	АПТВ, с	Фибриноген, мг/дл	РКМФ этаноловый тест <sup>а</sup>	Агрегация тромбоцитов (АДФ), %
Здоровые женщины		—	247 (208—280)	7,5 (7,2—9,6)	37 (28—40)	300 (200—400)	1 (1—2)	80,0 (69—88)
IA—IIA стадии		До ХТ	227 (170—330)	7,8 (7,0—9,5)	35,5 (28—38)	410 (260—480)	1 (1—2)	77,0 (63—88)
		После ХТ	217 (170—330)	8,1 (7,4—8,9)	30,8 (26—35) <sup>б</sup>	427 (274—496)	1 (1—2)	84,3 (75—94) <sup>б</sup>
IIB—IV стадии	1-я группа	До ХТ	246 (212—340)	7,5 (7,1—9,5)	33 (27—39)	428 (359—510)	1 (1—2)	80,2 (70—85)
		После ХТ	241 (204—315)	7,9 (7,3—9,1)	28 (25—37) <sup>б</sup>	413 (356—532)	1 (1—2)	85,5 (75—90) <sup>б</sup>
	2-я группа	До ХТ	260 (217—360)	8,2 (7,7—10,3)	34 (27—38)	444 (362—570)	1,5 (1—2)	80,0 (72—87)
		После ХТ	269 (220—354)	8,4 (7,5—9,6)	27 (25—31) <sup>б</sup>	417 (333—500)	1,5 (1—2)	87,5 (76—95) <sup>б</sup>
	3-я группа	До ХТ	277 (216—382) <sup>в</sup>	9,3 (7,9—11,7) <sup>г</sup>	33 (28—42)	510 (444—656) <sup>г</sup>	2 (1—3)	81,7 (66—89)
		После ХТ	270 (216—382)	8,9 (7,7—10,6)	28 (26—36) <sup>б</sup>	455 (399—580)	2 (1—3)	92,3 (77—99) <sup>б</sup>

<sup>а</sup> Результаты теста преобразованы в числовые значения, где 1 — отрицательный, 2 — слабоположительный, 3 — положительный, 4 — резко положительный.

<sup>б</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до ХТ.

<sup>в</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с показателями у больных РЯ I—II стадий и больных 1-й группы.

<sup>г</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с показателями у здоровых женщин.

циентки 1-й группы ТГВ после второго курса ХТ наблюдался у 1 (4,7%). Из 20 больных ранним РЯ, получавших адьювантную ХТ, только у 1 (5%) развился ТГВ после второго курса ХТ.

Необходимо отметить, что только в 4 (36,4%) из 11 случаев ТГВ был диагностирован на основании клинических проявлений, а в остальных — при контрольном обследовании, которое включало ультразвуковую компьютерную томографию не только брюшной полости и малого таза, но и сосудов нижних конечностей. Все пациентки с тромботическими осложнениями получали низкомолекулярный гепарин в лечебных дозах (при расчете клексана — 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки), что соответствует современным рекомендациям Ассоциации флебологов России [21].

#### Клиническая значимость полученных результатов

В настоящем исследовании нас прежде всего интересовало, существует ли связь между паранеопластическим тромбоцитозом, тромбозом и выживаемостью больных распространенным РЯ. Как уже отмечалось, из 16 больных РЯ IIВ—IV стадий, у которых развились тромботические осложнения, только у 5 они были непосредственной причиной смерти. В то же время продолжительность жизни больных распространенным РЯ была различной. У больных с высокой продолжительностью жизни число случаев тромботических осложнений было менее 5%, в то время как у больных, проживших менее 1 года, — 41%. С учетом этих фактов, а также данных предшествующего анализа сначала были изучены факторы, влияющие на выживаемость (табл. 5). При однофакторном регрессионном анализе обнаружено, что наряду с классическими клиническими факторами, влияющими на выживаемость больных распространенным РЯ, такими как оптимальность операции ( $p < 0,001$ ) и эффективность ХТ первой линии ( $p < 0,0001$ ), значимыми оказались выбор метода лечения на первом этапе ( $p = 0,014$ ), сопутствующие заболевания ( $p = 0,009$ ), а также наличие тромботических осложнений в процессе ХТ ( $p = 0,004$ ).

Из лабораторных данных в анализ включены изучаемые показатели гемостаза, полученные до начала лечения, и показатели редокс-статуса тромбоцитов: уровень МДА и антиоксидантный комплекс. При одновременном увеличении активности СОД, GST и уровня GSH в тромбоцитах у первичной больной РЯ IIВ—IV стадий выше аналогичных показателей у практически здоровых женщин считали, что у пациентки есть антиоксидантный комплекс до лечения. В отсутствие указанных изменений констатировали, что указанного комплекса нет.

При однофакторном регрессионном анализе обнаружено, что из всех изучаемых лабораторных показателей тенденция к негативному влиянию на выживаемость отмечена при тромбоцитозе более  $400 \times 10^9/\lambda$  ( $p = 0,075$ ), гиперфибриногенемии более 400 мг/дл ( $p = 0,080$ ), увеличении MPV более 9,6 фл ( $p = 0,068$ ) и наличии антиоксидантного комплекса в тромбоцитах ( $p = 0,084$ ). Мы не можем не учитывать полученные тенденции — они подтверждают значимость сделанного ранее предположения и свидетельствуют о гетерогенности тромбоцитов и изменении их свойств в процессе опухолевой прогрессии — появлении крупных тромбоцитов с высокой анти-

оксидантной активностью у больных с низкой продолжительностью жизни.

В дальнейшем проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса с пошаговым включением значимых факторов, полученных в однофакторном анализе (табл. 6). При таком анализе из всех факторов, влияющих на выживаемость, значимыми остались не только эффективность ХТ первой линии и оптимальность операции, но и тромботические осложнения.

Для клинической интерпретации полученных данных необходимо учесть, что, во-первых, у наших больных были эпизоды не только венозного, но и артериального тромбоза; во-вторых, к тромботическим осложнениям отнесены случаи как с клиническими проявлениями, так и бессимптомные, диагностированные по результатам ультразвукового исследования сосудов при контрольном обследовании в процессе лечения, и все эти случаи были объединены; в-третьих, все больные с тромбозом получали низкомолекулярный гепарин в лечебных дозах. Поэтому можно сделать вывод, что тромбоз в процессе ХТ первой линии является фактором прогноза у больных распространенным РЯ вне зависимости от его исхода.

Следующим этапом настоящего исследования было выявление значимых факторов, влияющих на вероятность тромбоза у больных распространенным РЯ в процессе ХТ. Влияние изучаемых клинических и лабораторных данных на риск развития тромбоза представлен в табл. 7.

Как видно, статистически значимыми для тромботических осложнений оказались только клинические факторы: наличие сопутствующих заболеваний, выбор метода лечения на первом этапе комбинированного лечения и эффективность ХТ первой линии. Незначимыми оказались стадия опухолевого процесса, возраст на момент постановки диагноза, оптимальность операции, гистологический тип опухоли, а также все изучаемые лабораторные данные.

По результатам многофакторного регрессионного анализа только два клинических фактора сохраняли значимость для риска развития тромботических осложнений — наличие сопутствующих заболеваний и эффективность ХТ первой линии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе показано, что у больных РЯ проведение ХТ первой линии с включением производных платины сопровождается тромбозом на первых 4 курсах у 16,7% больных, при этом наличие тромбоза служит независимым фактором прогноза у больных распространенным РЯ.

Полученная нами высокая частота развития тромботических осложнений у больных РЯ согласуется с результатами других клинических наблюдений. Так, китайскими учеными проанализирована частота развития ТЭЛА у 44 тыс. госпитализированных онкологических больных. Показано, что общая частота развития ТЭЛА составляет 0,27%, при этом больные распространенным РЯ занимали второе место после больных немелкоклеточным раком легкого по данному показателю. Сделан вывод, что наличие отдаленных метастазов повышает риск развития ТЭЛА [22]. В то же время при анализе данных рандоми-

Таблица 5

**Влияние клинических факторов на общую выживаемость больных диссеминированным РЯ по данным однофакторного анализа (n = 82)**

Факторы	ОР (95% ДИ)	p
<b>Клинические</b>		
Возраст на момент постановки диагноза (моложе 50 лет / старше 50 лет)	1,24 (0,85—2,09)	0,207
Стадия заболевания (IIB—IIIC / IV)	1,27 (0,79—2,02)	0,314
Сопутствующие заболевания (есть / нет)	2,01 (1,19—3,40)	0,009
Гистотип опухоли (серозная аденокарцинома / все остальные)	0,81 (0,46—1,46)	0,502
Первый этап лечения (операция / ХТ)	0,56 (0,35—0,89)	0,014
Оптимальность операции (оптимальная / неоптимальная)	0,25 (0,15—0,41)	< 0,001
Эффективность ХТ первой линии (полная, частичная регрессия / прогрессирование)	0,12 (0,07—0,21)	< 0,0001
Тромбоз (есть / нет)	2,32 (1,31—4,10)	0,004
<b>Лабораторные (до начала ХТ)</b>		
Тромбоциты ( $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$ / $< 400 \times 10^9/\text{л}$ )	1,09 (0,97—1,73)	0,075
Агрегация тромбоцитов ( $\geq 88\%$ / $< 88\%$ )	1,03 (0,96—1,39)	0,136
Фибриноген ( $\geq 400$ мг/дл / $< 400$ мг/дл)	1,30 (0,96—2,32)	0,080
АПТВ ( $< 28$ с / $\geq 28$ с)	1,21 (0,81—1,72)	0,443
РКМФ этаноловый тест <sup>a</sup> (1—2 / 3—4)	0,71 (0,41—1,26)	0,190
MPV ( $< 9,6$ фл / $\geq 9,6$ фл)	1,28 (0,96—2,18)	0,068
МДА ( $< 2,49$ мкмоль/мг белка / $\geq 2,49$ мкмоль/мг белка)	0,70 (0,63—1,39)	0,454
Антиоксидантный комплекс в тромбоцитах (нет / есть)	1,24 (0,94—2,06)	0,084

<sup>a</sup> Для удобства анализа результаты теста преобразованы в числовые значения, где 1 — отрицательный, 2 — слабо положительный, 3 — положительный, 4 — резко положительный.

зированной исследованию AGO-OVAR тромбоз на фоне ХТ препаратами платины в сочетании с паклитакселом обнаружен у 76 (2,8%) из 2743 больных, включенных в исследование. При этом отмечено, что в 50% случаев тромбоз развился на первых 4 курсах ХТ, а прогностическое значение для выживаемости больных РЯ имела только ТЭЛА [23]. Столь значимо меньшая частота тромбоза в этом исследовании, с нашей точки зрения, обусловлена критериями включения больных в исследование и методами оценки тромботических осложнений. В это исследование были включены только больные через 6 нед после первичной циторедуктивной операции, а в анализ — только клинически проявляющиеся ТЭЛА и ТГВ. В нашем исследовании из 42 больных после первичной

циторедуктивной операции ТЭЛА наблюдалась у 1 пациентки в раннем послеоперационном периоде; ТГВ с клиническими проявлениями обнаружен у 2 (4%) женщин в процессе ХТ. Таким образом, полученные нами результаты не противоречат данным других исследований и свидетельствуют о высокой частоте развития тромботических осложнений у больных с исходно неоперабельным опухолевым массивом, а также о наличии бессимптомного тромбоза.

Существует мнение, что высокая частота развития тромботических осложнений как после операции, так и в процессе ХТ обусловлена тромбозом, существующим до лечения. Показано, что обследование, включающее ультразвуковое исследование сосудов нижних конеч-

Таблица 6

**Влияние клинических факторов на выживаемость больных диссеминированным РЯ по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса**

Клинический фактор	ОР (95% ДИ)	p
Оптимальность операции (оптимальная / неоптимальная)	0,354 (0,203—0,619)	0,0001
Эффективность ХТ первой линии (полная, частичная клиническая регрессия / стабилизация, прогрессирующее)	0,154 (0,084—0,281)	< 0,0001
Тромбоз (есть / нет)	2,42 (1,32—4,46)	0,004

ностей, КТ-ангиографию таза и скintiграфию легких, 72 первичных больных РЯ без клинических признаков тромбоза, позволило выявить признаки ТГВ у 18 (20,3%), а ТЭЛА — у 8 (11,1%) пациенток [24]. Авторами сделан вывод, что обследование больных с подозрением на ТГВ имеет ограниченную ценность для оценки риска развития тромботических осложнений. В нашем исследовании действительно все случаи тромбоза отмечены на фоне первых 4 курсов ХТ. Контрольное обследование больных проводилось после каждых 2 курсов ХТ и включало исследование сосудов нижних конечностей. Это позволило выявить 7 (63,6%) бессимптомных случаев ТГВ, в то время как на основании клинических проявлений ТГВ диагностирован только у 4 пациенток.

Важно отметить, что в нашем исследовании число бессимптомных случаев значительно превышает число ТГВ с клиническими проявлениями и это согласуется с данными литературы [25]. В других исследованиях показано, что у онкологических больных существует связь между бессимптомным ТГВ и последующим развитием его клинических проявлений, а также между бессимптомным ТГВ и смертностью [26]. Поэтому наша тактика активного выявления бессимптомных случаев ТГВ при каждом контрольном обследовании больных в процессе ХТ представляется целесообразной.

Результаты нашего исследования подтверждают, что ХТ препаратами платины способствует гиперкоагуляции, которая проявляется укорочением АПТВ и ростом агрегационной способности тромбоцитов на 3-и сутки после введения ХП. Однако, как показал анализ, частота развития тромботических осложнений зависела от эффективности ХТ и наличия сопутствующих заболеваний.

Связь между злокачественными новообразованиями и тромбоэмболическими осложнениями признана в 1865 г., когда А. Труссо первым сообщил о высокой частоте венозного тромбоза у пациентов с карциномой желудка. В последнее десятилетие выявлено, что существует взаимосвязь между нарушениями гемостаза и агрессивным течением целого ряда злокачественных новообразований. Основное внимание ученых сосредоточено на сложной каскадной системе коагуляционного звена гемостаза, в то время как первичный, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз зачастую остается вне поля зрения. Необходимо отметить, что в последние годы в зарубежной литературе появились сообщения об участии тромбоцитов в процессах метастазирования и формирования агрессивного фенотипа злокачественных клеток.

В нашем исследовании основное внимание уделено метаболическим изменениям в тромбоцитах и их редокс-статусу до ХТ и в процессе лечения. В результате проведенного анализа обнаружено, что на выживаемость первичных больных распространенным РЯ негативно влияли выявленные до лечения тромбоцитоз более  $400 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение MPV более 9,6 фл, а также одновременное увеличение активности СОД, GST и уровня GSH в тромбоцитах выше аналогичных показателей у практически здоровых женщин. Кроме того, ХТ у больных РЯ независимо от стадии опухолевого процесса и разделения на группы сопровождалась ростом уровня МДА в тромбоцитах в среднем на 35% на 3-и сутки после введения ХП. При этом у больных ранним РЯ и больных с диссеминированным опухолевым процессом и продолжительностью жизни более 5 лет (1-я группа) отмечено компенсаторное увеличение активности АОС в тромбоцитах. Это проявлялось преимущественным ростом концентрации GSH и активности СОД. В то же время у пациенток с низкой продолжительностью жизни (3-я группа) основной реакцией АОС тромбоцитов было снижение активности.

Полученные данные позволяют предположить изменение свойств тромбоцитов в процессе опухолевой прогрессии, в частности ответа на ОС, вызванный ХТ. Аналогичные результаты получены китайскими учеными при изучении побочных эффектов цисплатина. Они показали, что цисплатин вызывает апоптоз тромбоцитов по пути ERK-сигнализации, а также индуцирует рост внутриклеточного содержания активных форм кислорода и  $\text{Ca}^{2+}$  и активацию ферментативной АОС тромбоцитов. Активация ферментативной АОС в тромбоцитах, в свою очередь, препятствует апоптозу тромбоцитов, индуцированному цисплатином. Авторами сделан вывод, что такие изменения в тромбоцитах после введения цисплатина сопровождаются нарушением их функции [27].

Такой показатель, как MPV, не очень хорошо знаком онкогинекологам. Значимость увеличения MPV как фактора риска развития тромбоэмболических осложнений показана в популяционном исследовании [28]. В других исследованиях было выявлено, что увеличение MPV связано с ростом смертности от острого инфаркта миокарда и увеличением скорости рестеноза после пластики коронарных сосудов [29]. Кроме того, повышенный MPV независимо от других клинических факторов был связан с неблагоприятным прогнозом при острых ишемических нарушениях мозгового кровообращения [30].

Таблица 7

**Влияние клинических и лабораторных факторов на риск развития тромбоза у больных РЯ IIВ–IV в процессе ХТ первой линии по данным однофакторного регрессионного анализа (n = 82)**

Факторы	Коэффициент регрессии $\beta$	p
<b>Клинические</b>		
Возраст на момент постановки диагноза (моложе 50 лет / старше 50 лет)	-0,083	0,410
Стадия заболевания (IIВ–IIС / IV)	0,113	0,263
Сопутствующие заболевания (есть / нет)	0,262	0,008
Гистологический тип опухоли (серозная аденокарцинома / все остальные)	-0,034	0,736
Первый этап лечения (операция / ХТ)	-0,248	0,031
Оптимальность операции (оптимальная / неоптимальная)	-0,138	0,169
Эффективность ХТ первой линии (полная, частичная регрессия / прогрессирование)	-0,264	0,011
<b>Лабораторные (до начала ХТ)</b>		
Тромбоциты ( $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$ / $< 400 \times 10^9/\text{л}$ )	0,234	0,072
Агрегация тромбоцитов ( $\geq 88\%$ / $< 88\%$ )	0,170	0,373
Фибриноген ( $\geq 400$ мг/дл / $< 400$ мг/дл)	0,210	0,196
АПТВ ( $< 28$ с / $\geq 28$ с)	0,123	0,440
РКМФ этаноловый тест <sup>a</sup> (1–2 / 3–4)	0,191	0,192
MPV ( $\geq 9,6$ фл / $< 9,6$ фл)	0,185	0,134
МДА ( $\geq 2,49$ мкмоль/мг белка / $< 2,49$ мкмоль/мг белка)	0,070	0,454
Антиоксидантный комплекс (есть / нет)	0,244	0,342

<sup>a</sup> Для удобства анализа результаты теста преобразованы в числовые значения, где 1 — отрицательный, 2 — слабо положительный, 3 — положительный, 4 — резко положительный.

Л. И. Бурячковская и соавт., изучая взаимосвязь между морфологией и функциональной активностью тромбоцитов, показали, что большие сферические тромбоциты, отсутствующие в крови здоровых лиц и появляющиеся при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, обладают повышенной активностью и способностью к спонтанной агрегации [31]. Подобных исследований при онкопатологии в доступной литературе мы не обнаружили. Таким образом, полученные нами результаты, а также данные литературы позволяют высказать предположение о гетерогенности пула тромбоцитов у больных РЯ и преимущественном появлении крупных тромбоцитов с высокой метаболической и антиоксидантной активностью у больных с низкой продолжительностью жизни.

Тромбоциты играют важную роль в организме: участвуют в гемостазе и тромбозе, а также в различных биологических процессах, в том числе в репарации повреждений различных органов и тканей, ангиогенезе, врожденном и адаптивном иммунном ответе, регенерации печени [32]. Исследования, проведенные учеными из Массачусетского института (США), указывают, что роль тромбоцитов при злокачественном новообразовании неизмеримо шире. После активации тромбоциты изменяют форму и секретируют факторы роста, хемокины и протеазы, модифицируют свойства опухолевых клеток, делая их более агрессивными и способными к метастатическому росту. Одним из таких секретируемых тромбоцитами факторов является трансформирующий ростовой фактор  $\beta$ . Он индуцирует эпителиально-мезенхималь-

ную трансформацию опухолевых клеток, в результате которой они приобретают подвижность и автономность. Другим не менее важным следствием взаимодействия тромбоцитов с клетками опухоли является активация в них сигнальных путей. Ключевую роль в этом играет транскрипционный фактор NF-κB, который участвует, например, в регуляции иммунного ответа и способствует синтезу в опухолевых клетках белков с антиоксидантными свойствами, обеспечивающих выживание опухолевых клеток [33].

На основании данных, включенных в настоящее исследование, мы не можем ответить на вопрос, отражением каких именно функциональных свойств являются обнаруженные нами изменения активности метаболических процессов в тромбоцитах.

Проведенное нами исследование имеет ряд особенностей. Одним из несомненных его достоинств является то, что все данные о развитии тромбоза получены проспективно, а данные о выживаемости — в процессе длительного наблюдения за больными. Другой особенностью является то, что включение больных в исследование закончилось в марте 2007 г., когда эра «золотого стандарта» только начиналась. Поэтому только 30% больных распространенным РЯ были пролечены по схеме паклитаксел + цисплатин. Таким образом, для оценки влияния этой схемы на риск возникновения тромбоза требуется дополнительное исследование. Тем не менее с учетом общей практики здравоохранения полученные нами данные о целесообразности коррекции системы гемостаза на фоне ХТ актуальны. Кроме того, данные, полученные в настоящем исследовании, подтверждают важную роль активности метаболических процессов в тромбоцитах у больных РЯ и свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы.

## ВЫВОДЫ

1. Тромботические осложнения на фоне ХТ первой линии с включением производных платины являются независимым фактором прогноза у больных распространенным РЯ (ОР 2,42 при 95% ДИ 1,32—4,46;  $p = 0,004$ ).

2. У больных РЯ ХТ препаратами платины способствует гиперкоагуляции, что проявляется укорочением АПТВ на 14% и ростом агрегационной способности тромбоцитов на 9,5%, а уровня МДА в них — на 35% на 3-и сутки после введения ХП и сопровождается тромботическими осложнениями на первых 4 курсах у 16,7% больных.

3. Частота и тяжесть тромботических осложнений на фоне ХТ первой линии с включением производных платины зависит от эффективности проводимой ХТ ( $p = 0,011$ ) и сопутствующих заболеваний ( $p = 0,008$ ). Это свидетельствует о целесообразности профилактики тромбоза у больных диссеминированным РЯ с сопутствующими заболеваниями в процессе первых 4 курсов ХТ, а также у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне лечения.

4. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей на основании клинических проявлений диагностирован в 4 (36,4%) из 11 случаев. Это свидетельствует о целесообразности включения ультразвуковой компьютерной томографии сосудов нижних конечностей в стандарты контрольного обследования на фоне ХТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Урманчеева А. Ф. Лекарственная терапия рецидивирующего рака яичника // Сиб. онкол. журн. — 2010. — Т. 39, № 3. — С. 28—33.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // CA Cancer. J. Clin. — 2012. — Vol. 62. — P. 10—29.
3. Khorana A. A., Connolly G. C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. 4839—4847.
4. Kawaguchi R., Furukawa N., Kobayashi H. Cut-off value of D-dimer for prediction of deep venous thrombosis before treatment in ovarian cancer // J. Gynecol. Oncol. — 2012. — Vol. 23, N 2. — P. 98—102.
5. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms // Crit. Rev. Oncol. Hematol. — 2004. — Vol. 50, N 3. — P. 187—96.
6. Acidosis downregulates platelet haemostatic functions and promotes neutrophil proinflammatory responses mediated by platelets / Etulain J., Negrotto S., Carestia A., Pozner R. G., Romaniuk M. A., D'Atri L. P., Klement G. L., Schattner M. // Thromb. Haemost. — 2012. — Vol. 107, N 1. — P. 99—110.
7. Trikha M., Nakada M. T. Platelets and cancer: implications for antiangiogenic therapy // Semin. Thromb. Hemost. — 2002. — Vol. 28, N 1. — P. 39—44.
8. Labelle M., Begum S., Hynes R. O. Direct Signaling between Platelets and Cancer Cells Induces an Epithelial-Mesenchymal-Like Transition and Promotes Metastasis // Cancer Cell. — 2011. — Vol. 20, Issue 5. — P. 576—590.
9. Белоногов Р. Н. Редокс-зависимая модификация белков у больных раком легкого: Дис... канд. биол. наук. — Новосибирск, 2010. — 131 с.
10. Oxidative stress-induced posttranslational modifications of human hemoglobin in erythrocytes / Xiang W., Weisbach V., Sticht H., Seebahn A., Bussmann J., Zimmermann R., Becker C. M. // Arch. Biochem. Biophys. — 2013. — Vol. 529, N 1. — P. 34—44.
11. The causes of cancer revisited: «mitochondrial malignancy» and ROS-induced oncogenic transformation — why mitochondria are targets for cancer therapy / Ralph S. J., Rodriguez-Enriquez S., Neuzil J., Saavedra E., Moreno-Sánchez R. // Mol. Aspects Med. — 2010. — Vol. 31, N 2. — P. 145—170.
12. Glutathione-dependent regulation of platelet aggregation with neutrophils and tumor cells / Gorudko I. V., Shamova E. V., Shishlo L. M., Mukhortova A. V., Prokhorova V. I., Panasenko O. M., Gusev S. A., Cherenkevich S. N. // Biofizika. — 2012. — Vol. 57, N 1. — P. 93—98.
13. Panaxydol induces apoptosis through an increased intracellular calcium level, activation of JNK and p38 MAPK and NADPH oxidase-dependent generation of reactive oxygen species / Kim J. Y., Yu S. J., Oh H. J., Lee J. Y., Kim Y., Sohn J. // Apoptosis. — 2011. — Vol. 16, N 4. — P. 347—358.
14. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. — М.: Наука, 2001. — 343 с.
15. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Analit. Biochem. — 1978. — Vol. 86. — P. 271—278.
16. Beauchamp Ch., Fridovich J. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. // Anal. Biochem. — 1971. — Vol. 44, N 1. — P. 276—287.
17. Beers R. F., Sizer J. W. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase // J. Biol. Chem. — 1952. — Vol. 195. — P. 133—140.
18. Tietze F. Enzymatic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione application to mammalian blood and other tissues // Anal. Biochem. — 1968. — Vol. 27. — P. 502—522.
19. Habig W. H., Jakoby W. B. Assays for differentiation of glutathione-S-transferases // Meth. Enzymol. — 1981. — Vol. 77. — P. 398—405.
20. Шоно Н. И. Метод определения белка по Брэдфорду: область применения, преимущества, недостатки // Лаб. дело. — 1989. — № 4. — С. 4—7.
21. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // Флебология. — 2010. — Т. 4 (выпуск 2). — С. 3—37.
22. Solid malignancies complicated with pulmonary embolism: clinical analysis of 120 patients / Ma S. Q., Lin Y., Ying H. Y., Shao Y. J., Li X. Y., Bai C. M. // Chin. Med. J. (Engl). — 2010. — Vol. 123, N 1. — P. 29—33.

23. Incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer undergoing platinum/paclitaxel-containing first-line chemotherapy: an exploratory analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group / Fotopoulou C., du Bois A., Karavas A. N., Trappe R., Aminossadati B., Schmalfeldt B., Pfisterer J., Sehouli J. // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26, N 16. — P. 2683—2689.

24. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer / Satoh T., Oki A., Uno K., Sakurai M., Ochi H., Okada S., Minami R., Matsumoto K., Tanaka Y. O., Tsunoda H., Homma S., Yoshikawa H. // *Br. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 97, N 8. — P. 1053—1057.

25. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients / Leizorovicz A., Cohen A. T., Turpie A. G., Olsson C. G., Vaitkus P. T., Goldhaber S. Z. // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. 874—879.

26. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients / Vaitkus P. T., Leizorovicz A., Cohen A. T., Turpie A. G., Olsson C. G., Goldhaber S. Z. // *Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 93. — P. 76—79.

27. Cisplatin induces platelet apoptosis through the ERK signaling pathway / Zhang W., Zhao L., Liu J., Du J., Wang Z., Ruan C., Dai K. // *Thromb. Res.* — 2012. — Vol. 130, N 1. — P. 81—91.

28. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study, Tromsø, Norway / Brækken S. K., Mathie-

sen E. B., Njølstad I., Wilsgaard T., Størmø J., Hansen J. B. // *J. Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 8. — P. 157—162.

29. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis / Chu S. G., Becker M. D., Berger P. B., Bhatt D. L., Eikelboom J. W., Konkle B., Mohler E. R., Reilly M. P., Berger J. S. // *J. Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 8, N 1. — P. 148—156.

30. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? / Greisenegger S., Endler G., Hsieh K., Tentschert S., Mannhalter C., Lalouschek W. // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 1688—1691.

31. Полифункциональность тромбоцитов, их активация и возможности ее оценки / Бурячковская Л. И., Учитель И. А., Сумароков А. Б., Попов Е. Г. // *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.* — 2007. — Т. 8, № 2. — С. 43—50.

32. Данилов И. П. Тромбоциты: новый взгляд на их роль в организме // *Мед. новости.* — 2008. — № 9. — С. 17—19.

33. Stromal-epithelial metabolic coupling in cancer: integrating autophagy and metabolism in the tumor microenvironment / Martinez-Outschoorn U. E., Pavlides S., Howell A., Pestell R. G., Tanowitz H. B., Sotgia F., Lisanti M. P. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2011. — Vol. 43, N 7. — P. 1045—1051.

Поступила 12.09.2013

*Natalia Gennadievna Kormosh<sup>1</sup>, Konstantin Pavlovich Laktionov<sup>2</sup>,  
Oksana Vasilievna Somonova<sup>3</sup>, Erna Gasparovna Gorozhanskaya<sup>4</sup>*

## THROMBOSIS AS A PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH ADVANCED OVARIAN CANCER

<sup>1</sup> MD, PhD, Physician, Female Reproductive System Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>2</sup> MD, PhD, DSc, Professor, Head, Female Reproductive System Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>3</sup> MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Diagnosis Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>4</sup> MD, PhD, DSc, Physician, Clinical Diagnosis Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Female Reproductive System Tumor Department,  
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh.,  
Moscow, RF, 115478; e-mail: nkormosh@hotmail.com

Patients with ovarian cancer receiving chemotherapy are at high risk of thrombosis. The purpose of this study was to assess the role of redox-status of platelets, incidence and risk factors of thrombosis on first line chemotherapy and survival of ovarian cancer patients. The study was performed in 102 patients with ovarian cancer receiving platinum-based chemotherapy within multimodality treatment at Surgical Department No. 8, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS during 1998 through 2007 and continuing on follow-up and treatment till March, 2012. Thrombosis developed in 19.5% of patients with advanced ovarian cancer during the first 4 cycles of chemotherapy with 63.6% of cases being asymptomatic. Thrombosis proved to be an independent factor of prognosis and its frequency and severity depended upon response to therapy and comorbidities. By regression analysis baseline parameters such as platelet count  $400 \times 10^9/l$  or more, platelet volume more than 9.6 fl in association with elevation in superoxide dismutase, glutathione-S-transferase and platelet glutathione levels higher than in practically healthy women were associated with a poorer survival rather than with the risk of thrombosis. It was concluded that patients with advanced ovarian cancer and comorbidities during the first 4 chemotherapy courses and those who progressed on therapy do need thrombosis prophylaxis. Doppler ultrasound of leg veins should be included into standard assessments during chemotherapy.

**Key words:** ovarian cancer, chemotherapy, thrombosis, platelet redox-status.