

*О. В. Сомонова, А. В. Маджуга, А. Л. Елизарова, Г. Н. Зубрихина,
В. Ю. Сельчук, А. Н. Закарян, Л. П. Кононенко*
**ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ
ГЕПАРИНАМИ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Изучено влияние нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов (надропарина кальция и эноксапарина натрия) на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у 514 онкогинекологических больных. Показано, что назначение антикоагулянтов снижает гиперкоагуляцию и частоту послеоперационных тромботических осложнений.

Ключевые слова: система гемостаза, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины.

Злокачественные новообразования являются важным фактором риска венозных тромбозов и увеличивают частоту тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в 6 раз [9—11]. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей у онкогинекологических больных радиоизотопным методом выявляют у 60% больных, тогда как его клинические признаки наблюдаются только у 33% из них [4]. Основную роль в патогенезе тромботических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями играют изменения в системе гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и противоопухолевым лечением (хирургическим и лекарственным). Опухолевые клетки выделяют в кровоток высокоактивный тканевой фактор и специфический раковый прокоагулянт, непосредственно активирующий фактор X [2; 5]. Активацию системы гемостаза вызывают и различные цитокины (фактор некроза опухолей, интерлейкин-1), поступающие в кровоток в процессе роста опухоли. Кроме того, на фоне имеющейся гиперкоагуляции такие факторы, как длительная иммобилизация, сдавление сосудов опухолью, длительная катетеризация центральных вен, инфекции и сопутствующая патология, являются дополнительными факторами риска, predisposing к тромботическим осложнениям [1; 2; 7]. Тромбоэмболические осложнения являются второй по частоте причиной смерти онкологических больных.

Для профилактики нарушений гемостаза и связанных с ними тромботических осложнений патогенетически обосновано использование гепарина, в том числе низкомолекулярного [3; 6; 8; 12]. Однако остаются недостаточно ясными эффективность и безопасность применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при злокачественных новообразованиях.

Цель данной работы — изучение влияния НМГ (надропарина кальция и эноксапарина натрия) на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у онкогинекологических больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты исследования, проведенного в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. В нем участвовали 514 больных и 40 здоровых лиц (доноры). У 181 больной диагностирован рак тела матки, у 169 больных — рак яичников, у 146 — рак шейки матки, у 18 — рак вульвы. Возраст пациенток колебался от 15 до 89 лет. У 55% больных помимо основного заболевания выявлены следующие факторы риска тромботических осложнений: возраст старше 40 лет, ожирение разной тяжести, варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность, тромбофлебит в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и т. д.

Изучали основные звенья системы гемостаза (прокоагулянтное, антикоагулянтное, тромбоцитарное и фибринолитическое) и маркеры внутрисосудистого тромбообразования.

Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III, концентрацию D-димера с помощью моноклональных антител, анти-Ха-активность. Для этого использовали автоматический анализатор «STA COMPACT» («Diagnostica Stago», Франция). Агрегацию тромбоцитов определяли на агрегометре («Crono-Log», США), концентрацию растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) с помощью этанолового теста и ортофенантролиновой пробы.

Исследования проводили до операции и в послеоперационном периоде (1—10-е сутки). Больных разделили на 4 группы: 1-я группа (127 пациенток) не получала профилактики тромботических осложнений (контрольная группа); во 2-й группе (201 пациентка) назначали не-

фракционированный гепарин, 5000 ед за 2 ч до операции и 5000 ед каждые 6—8 ч в течение 7—10 сут после операции; в 3-й группе (143 пациентки) — надрупарин кальция (Фраксипарин), 30 мг (0,3 мл) за 12 ч до операции и ежедневно однократно в течение 7—10 сут после операции; в 4-й группе (43 пациентки) — эноксапарин натрия (Клексан), 40 мг (0,4 мл) за 12 ч до операции и ежедневно однократно в течение 7—10 сут после операции. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии, объему хирургических вмешательств. Наряду с исследованием системы гемостаза больным проводили доплерографическое исследование вен нижних конечностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что до операции у онкогинекологических больных по сравнению со здоровыми донорами наблюдалось статистически достоверное повышение концентрации фибриногена, РКМФ по данным этанолового теста и ортофенантролиновой пробы (табл. 1). Уровень D-димера был повышен в 2,2 раза. Одновременно отмечали изменения со стороны тромбоцитарного звена системы гемостаза в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у больных со злокачественными опухолями женских половых органов I фазы хронического ДВС-синдрома.

Хирургические вмешательства вызывали дальнейшую активацию системы гемостаза. В контрольной группе, не получавшей профилактики антикоагулянтами, отмечали укорочение АЧТВ на всем протяжении послеоперационного периода, что свидетельствует об активации

прокоагулянтного звена системы гемостаза. В 3-й и 4-й группах, у получавших НМГ, напротив, наблюдали удлинение АЧТВ на 3—6-е сутки после операции. По этому признаку 3-я и 4-я группы статистически достоверно отличались от 1-й (контрольной) группы (табл. 2).

У больных всех исследуемых групп начиная с 3-х суток после операции отмечали повышение концентрации фибриногена. Оно было более выраженным у больных контрольной группы и статистически достоверно менее выраженным у пациенток, получавших эноксапарин натрия (4-я группа).

Протромбиновое время у больных контрольной группы в послеоперационном периоде укорачивалось, что свидетельствовало об активации факторов протромбинового комплекса. Во 2-й группе, у получавших нефракционированный гепарин, оно практически не менялось, в то время как в группах получавших НМГ протромбиновое время удлинялось (выявлены статистически достоверные различия между 3, 4 и 1-й группами).

Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза показало, что у больных 1-й группы агрегация тромбоцитов в послеоперационном периоде постепенно увеличивалась и достигала максимальных значений ($106 \pm 4,1$ мм) к 9—10-м суткам после операции (рис. 1). Во 2-й группе агрегация тромбоцитов начиная с 3—4-х суток после операции, напротив, незначительно снижалась. У больных, получавших НМГ, наблюдалось более существенное снижение агрегационной способности тромбоцитов (выявлены статистически достоверные различия между 3, 4 и 1-й группами). При этом наиболее низкая агрегация отмечена у больных, получавших эноксапарин натрия. Снижение агрегации тромбоцитов у больных, получавших НМГ, обусловлено, по-видимому, инактивацией связи между фактором X и тромбоцитами, а также связыванием с фактором Виллебранда [6].

Таблица 1
Система гемостаза у онкогинекологических больных до операции

Исследуемые показатели	Доноры (n=40)	Больные (n=514)
АЧТВ, с	40,0 $\pm$ 0,8	39,4 $\pm$ 4,8
Протромбиновая активность, с	18,0 $\pm$ 2,0	18,0 $\pm$ 1,4
Концентрация фибриногена, мг/дл	3,4 $\pm$ 0,9 ^a	5,5 $\pm$ 0,9 ^a
Антитромбин III, %	87,0 $\pm$ 1,7	86,1 $\pm$ 1,9
Степень агрегации тромбоцитов МА, мм	65,2 $\pm$ 1,9 ^a	73,0 $\pm$ 3,9 ^a
РКМФ		
положительный этаноловый тест, %	0	10
ортофенантролиновая проба, мг/100 мл	4,0 $\pm$ 0,5 ^a	11,3 $\pm$ 3,4 ^a
D-димер, нг/мл	< 0,5 ^a	1,1 $\pm$ 0,3 ^a

^a Различия между группами статистически достоверны.

Таблица 2
АЧТВ до и после операции в разных группах больных, с

Группы	До операции	После операции			
		сутки			
		1—2-е	3—4-е	5—6-е	9—10-е
1-я	41,7 $\pm$ 3,1	44,0 $\pm$ 2,2 ^a	35,1 $\pm$ 1,5 ^a	36,5 $\pm$ 1,4 ^a	36,2 $\pm$ 2,2 ^a
2-я	34,9 $\pm$ 2,3	36,5 $\pm$ 1,6 ^{a,6}	34,8 $\pm$ 1,8	36,3 $\pm$ 1,8 ^a	36,6 $\pm$ 2,3 ^a
3-я	36,8 $\pm$ 2,6	39,6 $\pm$ 1,5 ^{a,6}	40,4 $\pm$ 1,3 ^{a,6}	40,0 $\pm$ 0,5 ^{a,6}	37,3 $\pm$ 1,9 ⁶
4-я	38,6 $\pm$ 2,8 ⁶	39,6 $\pm$ 0,6 ⁶	40,4 $\pm$ 0,6 ^{a,6}	39,4 $\pm$ 1,1 ^{a,6}	38,1 $\pm$ 2,2 ⁶

^a Статистически достоверные различия по сравнению с предоперационным периодом.

⁶ Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

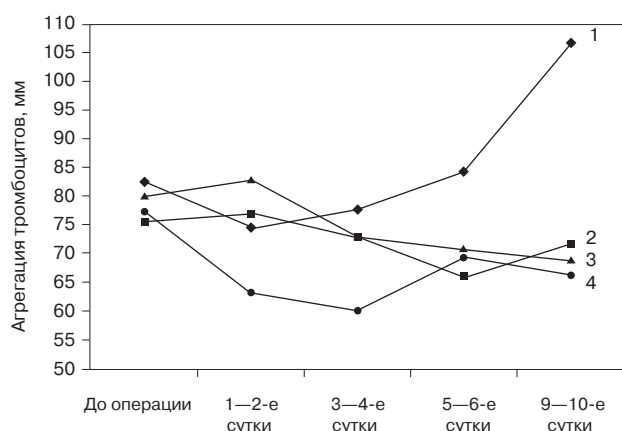


Рисунок 1. Агрегация тромбоцитов у онкогинекологических больных до и после операции.

1 — 1-я группа, 2 — 2-я группа, 3 — 3-я группа, 4 — 4-я группа.

Антикоагулянтная активность крови, оценивавшаяся по уровню антитромбина III, в послеоперационном периоде статистически достоверно снижалась во всех группах больных, причем практически в одинаковой степени.

При исследовании маркеров внутрисосудистого свертывания крови у больных контрольной группы, а также у больных, получавших нефракционированный гепарин, к 10-м суткам после операции наблюдали увеличение содержания РКМФ по данным этанолового теста и ортофенантролиновой пробы в 2—2,5 раза. У пациенток, получавших НМГ, содержание РКМФ было статистически достоверно ниже, чем в контрольной группе. Содержание РКМФ было наименьшим в 4-й группе больных (табл. 3).

Концентрация D-димера — одного из наиболее чувствительных маркеров тромбообразования — увеличивалась после операции во всех группах больных. Вместе с тем у больных, получавших профилактику антикоагулянтами,

уровень D-димера на 2—5-е сутки после операции повышался статистически достоверно в меньшей степени, чем у больных контрольной группы. В группе больных, получавших эноксапарин натрия, содержание D-димера начиная с 3—4-х суток после операции даже снижалось по сравнению с уровнем до операции (табл. 4).

Изучение анти-Ха-активности у больных, получавших НМГ, показало адекватность назначаемых дозировок. Анти-Ха-активность у получавших надропарин кальция составила 0,34 МЕ/мл, у получавших эноксапарин натрия — 0,35 МЕ/мл (норма 0,2—0,4 МЕ/мл).

Таким образом, исследования показали, что у онкогинекологических больных еще до операции отмечается гиперкоагуляция с признаками внутрисосудистого свертывания крови. Хирургические вмешательства усугубляют гиперкоагуляцию и усиливают агрегацию тромбоцитов, что повышает риск тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Применение нефракционированного гепарина и НМГ в пред- и послеоперационном периоде снижает активацию прокоагулянтного звена системы гемостаза и уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, причем в большей степени у больных, получавших НМГ, что обусловлено выраженной анти-Ха-активностью НМГ.

Об эффективности профилактического применения антикоагулянтов свидетельствуют и клинические данные. В группе не получавших антикоагулянты (1-я группа) тромботические осложнения развились у 13%, в группе получавших нефракционированный гепарин (2-я группа) — у 7%. В группах получавших НМГ (3-я и 4-я группы) частота тромботических осложнений составила 6 и 5% соответственно. Следует отметить, что статистически достоверных различий в частоте тромботических осложнений при сравнении групп больных, получавших нефракционированный гепарин и НМГ, в дан-

Таблица 3

Ортофенантролиновая проба до и после операции в разных группах больных, мг/100 мл

Группы	До операции	После операции			
		сутки			
		1–2-е	3–4-е	5–6-е	9–10-е
1-я	11,5±0,7	14,2±0,4	28,0±0,5 ^a	29,0±0,4 ^a	25,0±0,3 ^a
2-я	9,8±2,3	21,0±0,7 ^{a,6}	16,0±0,6 ^{a,6}	17,4±0,3 ^{a,6}	19,0±0,6 ^{a,6}
3-я	10,7±0,8	15,2±0,5	17,0±0,5 ^{a,6}	16,5±0,3 ^{a,6}	15,1±0,7 ⁶
4-я	11,9±0,2	10,8±0,3	14,0±0,4 ⁶	14,0±0,3 ⁶	10,7±0,6 ⁶

^a Статистически достоверные различия по сравнению с предоперационным периодом.

⁶ Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4

D-димер до и после операции в разных группах больных, нг/мл

Группы	До операции	После операции			
		сутки			
		1–2-е	3–4-е	5–6-е	9–10-е
1-я	1,3±0,2	2,0±0,2 ^a	1,5±0,2	2,8±0,2 ^a	2,7±0,2 ^a
2-я	1,1±0,1	1,3±0,1 ⁶	2,3±0,1 ^{a,6}	1,0±0,1 ⁶	2,0±0,2 ^{a,6}
3-я	1,4±0,1	1,7±0,2	1,0±0,1	2,0±0,1 ^{a,6}	1,7±0,2 ⁶
4-я	1,2±0,1	1,3±0,1 ⁶	0,7±0,1 ⁶	1,0±0,1 ⁶	0,8±0,1 ⁶

^a Статистически достоверные различия по сравнению с предоперационным периодом.

⁶ Статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

ном исследовании не получено. Однако геморрагические осложнения статистически достоверно реже возникали у больных, получавших НМГ. Гематомы в области послеоперационной раны возникли у 5,0% больных, получавших нефракционированный гепарин, у 2,0% больных, получавших надропарин кальция, и у 2,3% больных, получавших эноксапарин натрия. Гематомы в местах инъекций в послеоперационном периоде выявлены у 8,0; 2,8 и 4,5% больных соответственно.

Таким образом, применение нефракционированного гепарина и НМГ (надропарина кальция и эноксапарина натрия) у онкогинекологических больных до операции и в течение 7—10 сут после нее снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и частоту послеоперационных тромботических осложнений. Мы считаем применение НМГ более предпочтительным, поскольку их вводят 1—2 раза в сутки, они обладают большей биодоступностью и, по нашим данным, реже вызывают геморрагические осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баешко А. А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии. — М., 2000.

2. Баркаган Е. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. — М., 2000.

3. Бокарев И. Н. Достижения и эволюция гепаринотерапии // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. — 2003. — №3. — С. 4—14.

4. Маслихова В. Н. Профилактика тромботических осложнений при хирургическом лечении онкогинекологических больных: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1990. — 23 с.

5. Agnelli I. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 78, N 1. — P. 117—120.

6. Heija M., Raderer M., Zielinski C. Inhibition of Metastasis by Anticoagulants // J. Natl. Cancer Inst. — 1999. — Vol. 91, N 1. — P. 22—36.

7. Hillen H. Thrombosis in cancer patients // Ann. Oncol. — 2000. — Vol. 2 (suppl. 3). — P. 273—276.

8. Kakkar A. K., Williamson R. C. N. Antithrombotic therapy in cancer // Br. Med. J. — 1999. — Vol. 318. — P. 1571—1572.

9. Levine M., Rickles A., Kakkar A. Thrombosis in cancer patients // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 78. — P. 607—611.

10. Levine M., Lee A. Y., Kakkar A. K. Thrombosis in cancer // ASCO Conference, 13—17 May, 2005. — P. 748—577.

11. Monreal M., Prandoni P. Venous thromboembolism is the first manifestation of cancer // Semin. Thromb. Haemost. — 1999. — Vol. 25. — P. 131—136.

12. Ornstein D. L., Zacharski L. R. The use of heparin for treating human malignancies // Haemostasis. — 1999. — Vol. 29 (suppl. 1). — P. 48—60.

Поступила 28.12.2005

*O. V. Somonova, A. V. Madjuga, A. L. Elizarova,
G. N. Zubrikhina, V. Yu. Selchuk, A. N. Zakaryan, L. P. Kononenko*
**PREVENTION OF HEMOSTASIS DISORDERS BY LOW MOLECULAR WEIGHT
HEPARINS IN PATIENTS WITH GYNECOLOGY MALIGNANCIES**

*Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

Effect of nonfractionated and low molecular weight heparins (calcium nadroparin and sodium enoxaparin) on hemostasis system and frequency of postoperative thrombotic complications was studied in 514 patients with gynecology malignancies. Anticoagulants were shown to decrease hypercoagulation and frequency of postoperative thrombotic complications.

Key words: hemostasis system, nonfractionated heparin, low molecular weight heparins.