

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

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

ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Сомонова Оксана Васильевна,
д-р мед. наук, ведущий научный
сотрудник клинико-диагностической лаборатории,
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д.24,
тел. 8 (495) 324-28-90,
e-mail: Somonova@mail.ru

Изучено влияние низкомолекулярного гепарина надропарина кальция (фраксипарина) на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у 275 больных злокачественными заболеваниями женской репродуктивной системы. Показано, что применение фраксипарина до операции и в послеоперационном периоде снижает гиперкоагуляцию и частоту послеоперационных тромботических осложнений.

Ключевые слова: онкология, система гемостаза, низкомолекулярные гепарины.

PREVENTIVE MEASURES OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF CANCER PATIENTS

O.V. Somonova, A.V. Madjuga, A.L. Elizarova, G.N. Zubrikhina

State Institution, Blohin Oncological Scientific center of Russia

The goal of our work was to study the effect of low-molecular-weight heparin, nadroparin calcium (Fraxiparine), on the haemostasis and the rate of postoperative thrombotic complications in 275 patients with cancer of female reproductive system. It was shown that using of Fraxiparine before surgery and during postoperative period decreases hypercoagulation and the rate of postoperative thrombotic complications.

Key words: oncology, haemostasis, low-molecular-weight heparins.

Введение

В странах Евросоюза ежегодно регистрируются 324565 смертных случаев, связанных с тромбоэмболией легочной артерии у хирургических больных. Эти данные показывают, что тромбоэмболия легочной артерии является одной из ведущих причин смерти, опережая смертность от СПИДа, рака молочной железы и дорожных травм, вместе взятых [1].

Профилактика, ранняя диагностика и лечение тромбоэмболических осложнений трудны и заслуживают самого серьезного внимания, особенно в онкологической клинике, так как именно у онкологических больных склонность к тромбообразованию значительно повышена [7].

Онкологическое заболевание повышает риск развития тромботических осложнений в 6 раз [5].

У оперированных онкологических больных послеоперационные тромбозы глубоких вен развиваются в 2 раза чаще, а фатальная тромбоэмболия - в 3 раза чаще по сравнению с неонкологическими больными, подвергавшимися аналогичным операциям. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромбоэмболической болезни под руководством Nicolaidas (2006г.) показал, что у 50-60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [8]. В частности, у больных злокачественными опухолями органов женской половой системы послеоперационные тромботические осложнения, диагностируемые радиоизотопным методом, встречаются у 60% больных, тогда как клинические признаки наблюдаются только у 33,3% из них. Среди больных, не получавших профилактики тромботических осложнений перед операцией, 1-5% умерли от послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии [6].

Патогенетические механизмы, обуславливающие развитие тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями, включают комплекс взаимодействий между опухолевой клеткой, больным и системой гемостаза. Из элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором внутрисосудистого тромбообразования у онкологических больных [2,3,4].

Для профилактики нарушений гемостаза и связанных с ними тромботических осложнений у онкологических больных патогенетически обоснованным является использование низкомолекулярных гепаринов.

Цель исследования

Изучить влияние надропарина кальция (фраксипарина) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у онкогинекологических больных, подвергшихся хирургическому вмешательству.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 275 больных злокачественными заболеваниями органов женской половой системы и 40 здоровых лиц (доноров). Рак тела матки был диагностирован у 35% больных, рак яичников - у 33% больных, рак шейки матки - у 28% и рак вульвы - у 4% больных. I и II стадии заболевания были установлены у 68% больных, III и IV стадии заболевания - у 32% больных. У 52% больных выявлены дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, пиелонефрит, ожирение и т.д.

Оценка состояния системы гемостаза была проведена по 12 показателям. На автоматическом анализаторе «STA-R-Evolution» определяли активированное частичное тромбопластиновое вре-

мя (АЧТВ), протромбиновую активность по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III, концентрацию Д-димера, протеин С, плазминоген, фактор Виллебранда, анти-Ха-активность. Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре «Срго-log». Концентрацию растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) - с помощью этанолового теста и ортофенантролиновой пробы. Исследования проводились до операции и в динамике в послеоперационном периоде.

Для изучения влияния фраксипарина на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений онкогинекологические больные были разделены на 2 группы. I группа (130 человек) - больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа) и II группа (145 человек) получала 0,3 мл фраксипарина за 12 часов до операции и в течение 7-10 суток после операции. Группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, объему хирургического вмешательства. Больным проводилось доплеровское исследование вен нижних конечностей.

Результаты и обсуждение

При изучении исходного состояния системы гемостаза (табл.1) у онкогинекологических больных было установлено достоверное укорочение АЧТВ и увеличение концентрации фибриногена в 1,5 раза, что свидетельствует об активации прокоагулянтного звена свертывающей системы крови. Отмечалось усиление функциональной активности тромбоцитов в виде повышения степени агрегации тромбоцитов в 1,2 раза.

Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза ведет к появлению тромбина, о чем свидетельствует увеличение маркеров внутрисосудистого свертывания крови. У онкогинекологических больных содержание РКМФ по данным ортофенантролиновой пробы было повышено в 3,8 раза, положительный этаноловый тест обнаружен у 66% больных, концентрация Д-димера увеличена в 3,5 раза. Установлено повышение уровня фактора Виллебранда в 2 раза.

В ответ на усиленное внутрисосудистое свертывание крови происходит расходование ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз. У больных было выявлено снижение уровня анти-тромбина III и протеина С в 1,3 раза по сравнению со здоровыми людьми. При изучении компонентов фибринолиза также было установлено снижение уровня плазминогена в 1,3 раза. Таким образом, исследования показали, что у онкогинекологических больных еще до операции отмечается гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови.

Оперативное вмешательство вызывает дальнейшую активизацию системы гемостаза. У больных контрольной группы наблюдалось укорочение АЧТВ уже с первых суток после операции. Активность факторов протромбинового комплекса по-

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у онкогинекологических больных до операции (n=275) (X±m)

№ п/п	Исследуемые показатели	Доноры N=40	Больные N=275
1	Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	38±0,8	33±1,3*
2	Протромбиновая активность по Quick, %	92±2,0	90±2,2
3	Концентрация фибриногена, мг/дл	340±8,5	522±10,0*
4	Агрегация тромбоцитов: степень агрегации МА, мм	65±1,9	80±2,6*
5	Антитромбин III, %	87±1,7	81±2,2*
6	Протеин С, %	130±2,5	98±2,3*
7	Плазминоген, %	110±1,9	85±2,1*
8	РКМФ: этаноловый тест (положительный), %	0	66
9	РКМФ: ортофенантролиновый тест, мг/100мл	4±0,5	15±0,8*
10	Д-димер, нг/мл	0,4±0,2	1,4±0,2*
11	Фактор Виллебранда, %	110±10,0	234±9,0*

* - различия достоверны по сравнению с донорами

вышалась с 3-4 суток после операции. Отмечалось постепенное нарастание концентрации фибриногена, начиная со вторых суток, на 5-6 сутки после операции концентрация его увеличивалась в 1,5 раза (785 мг/дл) и оставалась высокой весь период наблюдений.

Применение фраксипарина у онкогинекологических больных существенно снижало активацию прокоагулянтного звена системы гемостаза. Наблюдалось удлинение АЧТВ и снижение протромбиновой активности со 2-4 суток послеоперационного периода у больных II группы, достоверно отличающееся от больных контрольной группы. Концентрация фибриногена у больных, получавших фраксипарин в послеоперационном периоде, нарастала достоверно более медленно (620 мг/мл на 5-6 сутки), чем у больных I группы, что указывает на умеренное фибринообразование.

При исследовании функциональной активности тромбоцитов у больных контрольной группы установлено повышение степени АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов (до 106 мм) на 5-10 сутки после операции. У больных, получавших фраксипарин, агрегация тромбоцитов практически не изменялась после операции, достоверно отличаясь от больных контрольной группы, что, вероятно, связано с инактивацией низкомолекулярными гепаринами связи между фактором X и тромбоцитами.

В результате проведенных исследований выявлено снижение уровня антитромбина III в 1,3 раза на 3-6 сутки после операции и протеина С в послеоперационном периоде у больных, не получавших профилактической терапии (рис. 1). У больных, полу-

чавших фраксипарин, содержание антитромбина III практически не отличалось от исходных значений, что свидетельствует о сохранении естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования.

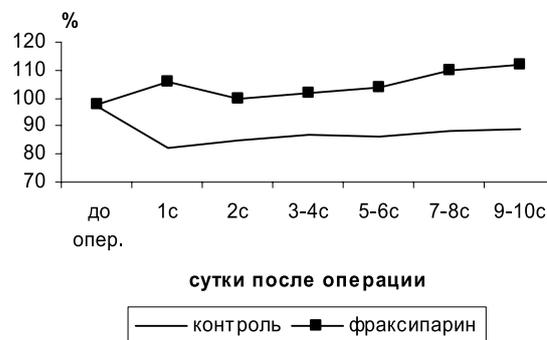


Рис. 1. Изменение протеина С после операции у онкогинекологических больных

Применение низкомолекулярного гепарина способствовало восстановлению активности протеина С в послеоперационном периоде. С первых суток его уровень увеличивался, достигая максимальных значений (120%) к 10 суткам после операции.

Под влиянием оперативного вмешательства у больных контрольной группы наблюдалось резкое снижение содержания плазминогена (в 1,7 раза) в первые сутки после операции. Низкий уровень его сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. У онкогинекологических больных, получавших фраксипарин, напротив, происходило постепенное повышение концентрации плазминогена, начиная со 2-4 суток послеоперационного периода.

При исследовании маркеров внутрисосудистого свертывания крови после операции у больных контрольной группы наблюдалось дальнейшее увеличение РКМФ: по данным этанолового теста положительная проба была обнаружена у 92% больных к 5-6 суткам послеоперационного периода. По данным ортофенантролиновой пробы концентрация РКМФ также значительно увеличивалась уже с первых суток после операции, достигая максимальных значений к 3-8 суткам (28 мг/100мл). У больных, получавших фраксипарин, концентрация РКМФ также нарастала в послеоперационном периоде, однако этот показатель был достоверно ниже (19 мг/100мл на 3-8 сутки) по сравнению с больными контрольной группы.

Установлено дальнейшее повышение концентрации Д-димера в послеоперационном периоде у больных, не получавших профилактической терапии. К 3-6 суткам содержание Д-димера возрастало в 2 раза по сравнению с исходными значениями и в 8 раз по сравнению с донорами (рис. 2).

У больных, получавших фраксипарин, концентрация Д-димера мало менялась после операции, что свидетельствовало об умеренном тромбо- и фибринообразовании под влиянием низкомолекулярного гепарина.

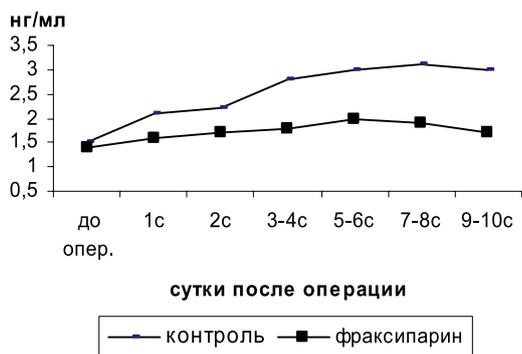


Рис. 2. Изменения Д-димера после операции у онкогинекологических больных

Исследовали содержание фактора Виллебранда в плазме у онкогинекологических больных в послеоперационном периоде (рис. 3). Установлено дальнейшее повышение его уровня у больных контрольной группы. На 5-7 сутки после операции концентрация фактора Виллебранда увеличилась в 1,7 раза по сравнению с исходным уровнем. У больных, получавших фраксипарин, уровень фактора Виллебранда мало менялся в послеоперационном периоде по сравнению с исходными показателями, достоверно отличаясь от больных контрольной группы.

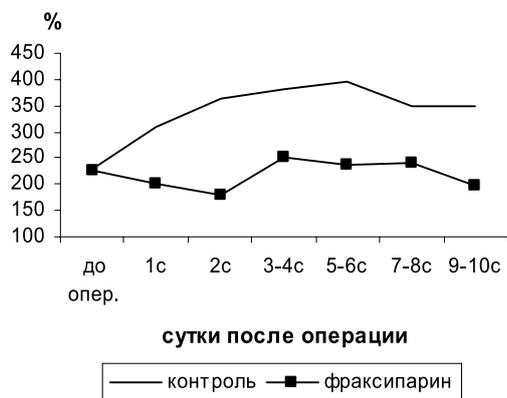


Рис. 3. Изменение фактора Виллебранда после операции у онкогинекологических больных

Таким образом, применение фраксипарина до операции и в послеоперационном периоде у онкогинекологических больных снижало активацию прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, что связано с выраженной анти-Ха активностью НМГ и высвобождением ингибитора пути тканевого фактора, который тормозит комплекс тканевой фактор - фактор VIIa. При этом снижался уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования (Д-димер, РКМФ), фактора Виллебранда. Кроме того, фраксипарин способствовал восстановлению естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз и поддерживал защитную функцию фибринолитической системы.

Об эффективности профилактического применения фраксипарина свидетельствуют клинические

данные. В группе больных, не получавших медикаментозной профилактики (I группа), частота тромботических послеоперационных осложнений составила 13% случаев, в группе больных, получавших фраксипарин (II группа) – 6% случаев (рис. 4).

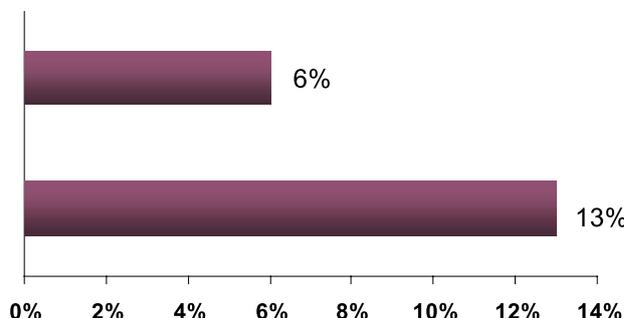


Рис. 4. Тромботические осложнения у онкогинекологических больных

При анализе тромботических осложнений было обнаружено, что наиболее частой локализацией тромбоза явились поверхностные и глубокие вены нижних конечностей (47%).

Наиболее часто тромботические осложнения развивались у больных раком яичников (46%) (табл. 2).

Таблица 2

Частота тромботических осложнений в зависимости от основного заболевания

Диагноз	Тромботические осложнения	
	абс.	%
Рак вульвы	1	5
Рак шейки матки	4	16
Рак тела матки	9	33
Рак яичников	14	46
Всего	28	100

Анализ сроков возникновения тромботических осложнений показал, что у 50% онкогинекологических больных тромботические осложнения были выявлены в первые пять суток после операции (табл. 3).

Была проведена оценка эффективности и безопасности применения фраксипарина у онкогинекологических больных с помощью определения анти-Ха активности в плазме крови. Уровень ее составил 0,34 МЕ/мл, что соответствует терапевтическому диапазону значений низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромботических осложнений (N=0,2-0,4 МЕ/мл).

Определялся также объем операционной и послеоперационной кровопотери, число гематом в местах инъекций лекарственных препаратов, раневых гематом, развития микрогематурии, уровня гемоглобина и тромбоцитов до и после операции.

Исследования показали, что профилактическое применение фраксипарина не вызвало увеличения операционной кровопотери (табл. 4).

Таблица 3

Сроки возникновения тромботических осложнений в послеоперационном периоде

Сроки возникновения тромбозов	Абс.	%
1-5 сутки после операции	14	50
5-10 сутки после операции	5	18
После 10 суток после операции	9	32

Таблица 4

Средняя кровопотеря во время операции (мл)

I группа (контрольная)	II группа (фраксипарин)
390±40	405±35

Средний уровень гемоглобина и количество тромбоцитов не отличались в I и II группах больных.

Гематомы в области послеоперационной раны были отмечены у 2 больных, получавших фраксипарин, гематомы в местах инъекций - у 4 больных, гематурия - у 7 больных.

Вывод

Профилактическое применение фраксипарина до операции и в послеоперационном периоде у онкогинекологических больных снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и является эффективным и безопасным способом профилактики тромботических осложнений.

Список литературы

1. Arcelus J.I. Recognizing the risc of VTE in surgical patients, International Surgical thrombosis Meeting «Optimizing VTE Management in surgical patients» (abstract) - Greece, 2007.
2. Arkel Y.S. Trombosis and cancer // Serim Oncol. - 2000. - Vol. 27. - P. 362-374.
3. Bauer K.A., Levine M.N. Evaluation and management of the cancer patient with trombosis // American society of Clinical oncology. - 1999. - №3. - P. 223-235.
4. Gaine G.J., Harris A.L., Christodoulos K. et.al. Analysis of combination anti-angiogenesis therapy on markers of coagulation, platelet activation and angiogenesis in patients with advanced cancer // Cancer Lett. - 2005. - Vol. 219(2). - №10. - P. 163-167.
5. Geerts W.H., Pineo G.P., Heit J.A. et.al. Prevention of venous tromboembolism The Seventh ACCR Conference on Antitrombotic and Trombolytic Therapy // Crest. - 2004. - Vol. 126. - P. 338-400.
6. Kakkar A.K., Haas S, Walsh D. et.al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract) // Tromb.Haemost. - 2001. - Vol. 86. - P.1732.
7. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. Trombosis and cancer // American Society of Clinical oncology. - 2005. - MAY 13-17. - P. 748-777.
8. Nicolaidis A.N. et al. Prevention and treatment of venous tromboembolism. Inernation Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence // Int. Angiol. - 2006. - Vol. 25. - P. 101-161.