

## **ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В КЛИНИКЕ ОНКОЛОГИИ**

**В.Н. Ручкин, А.И. Каримов, Ш.М. Хуснутдинов**

**Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа**

*Ручкин Владимир Николаевич,  
канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии  
и патологической анатомии БГМУ, главный врач Республиканско-  
го клинического онкологического диспансера г. Уфа,  
450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, 73/1,  
тел. (347) 237-23-09,  
e-mail: rkod@mail.ru*

Установлено, что для больных со злокачественными новообразованиями характерна повышенная склонность к тромбообразованию и повышенный риск тромбозов. По результатам исследования тромбоз легочной артерии была причиной смерти у 12,9% больных. Тромбы чаще локализовались в долевых и сегментарных ветвях легочной артерии. Установлено, что при раке желудка и толстой кишки наблюдаются значительные нарушения гемореологии, которые формируют повышенный риск послеоперационных ТО. В настоящее время эноксапарин (Клексан) является самым изученным и наиболее часто применяемым низкомолекулярным гепарином.

**Ключевые слова:** рак, тромбоз легочной артерии, гемореология, профилактика тромбозов, гепарин.

## THROMBEMBOLIA OF THE PULMONARY ARTERY IN THE CANCER DETECTION CLINIC

V.H. Rutchkin, A.I. Karimov, Sh.M. Khusnutdinov

Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ufa

*The research made proves the addiction of cancer patients to hyperthrombogenicity and to increased risk of thrombembolia. 12.9% of patients have died from thrombembolia. Usually clots were located in the lobar and segmental branches of the pulmonary artery. Stomach cancer and colon cancer proved to be accompanied by significant hemorheology derangements which form the increased risk of postoperative thromboembolic event. Nowadays enoxaparin (Kleksan) is the most studied and the most applied low molecular weight heparin.*

**The key words:** cancer, thrombembolia, hemorheology, thrombembolia prevention, heparin.

### Введение

Тромбоэмболические осложнения в онкологии не утратили своей актуальности и по сей день [1,3]. При взгляде в перспективу можно констатировать, что острота проблемы сохранится. Это связано с рядом объективных причин. Число больных III и IV стадий рака не снижается, растет количество пациентов с гормонозависимыми опухолями, возрастает удельный вес больных пожилого возраста, расширяется диапазон хирургических операций с активным переходом к мультиорганному технологиям, вмешательствам на метастазах и путях метастазирования. Немаловажным считается факт сопутствующих заболеваний и особенно в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой одну из ведущих причин смерти в европейских странах и США [3,4]. Так, частота выявления новых случаев ТЭЛА во Франции превышает 100000/год; в Великобритании – 65000/год среди госпитализированных пациентов. ТЭЛА обнаруживается при аутопсии у 12–15% пациентов, при этом от 27 до 68% этих смертей потенциально предотвратимы. В настоящее время принято рассматривать ТЭЛА и тромбоз глубоких вен как проявления одного заболевания [2].

### Данные патологоанатомических исследований

С целью выявления особенностей и частоты тромботических осложнений у онкологических больных нами было проанализированы данные протоколов секционных исследований 584 больных, умерших в республиканском клиническом онкологическом диспансере (г.Уфа) за последние годы.

Ретроспективный анализ показал, что частота ТЭЛА высока и составляет от 10,5% до 12,9%. При этом ТЭЛА прижизненно была распознана в 52,5% случаев.

Таблица 1

Частоты ТЭЛА по возрастам

Возраст	1996-2000 гг.	2003-2005 гг.
40-49	2	1
50-59	9	5
60-69	28	12
70-79	11	6
Количество вскрытий	399	185
Среднее число вскрытий в год	80	61

Из таблицы 1 видно, что группа риска - это пациенты возрастной группы старше 60 лет.

Таблица 2

Частота ТЭЛА по годам

Показатели	2003	2004	2005	Всего
Оперировано	4290	4984	4198	13472
Вскрыто	76	54	55	185
Случаи ТЭЛА	11	5	8	24

Углубленный анализ топики тромбов в легочной артерии показал, что они локализовались в стволе и главных ветвях у 16 (21%) больных, долевыми и сегментарными ветвях - у 32 (43%), мелких ветвях - у 26 (36%). Источниками тромбоэмболии были следующие анатомические образования. Чаще всего это были глубокие вены голени (38 наблюдений). Реже вены бедра (9), правые отделы сердца (11), вены малого таза (2), подключичная вена (1). В 13 случаях первоисточник эмболического осложнения не был выявлен. По данным аутопсии у 5 больных диагноз ТЭЛА не подтвержден.

### Предпосылки тромбоэмболических осложнений (ТЭО)

Одним из существенных факторов ТЭО является гемореология. Ее состояние нами изучено у двух групп больных – раком желудка (РЖ) и толстой кишки (РТК).

В первую группу включены 227 пациентов РЖ. Средний возраст пациентов составил  $58,2 \pm 0,6$  года. Среди больных мужчин было 155 (68,2%), женщин – 72 (31,8%).

Получены следующие данные. У пациентов были достоверно повышены кинематическая вязкость цельной крови и вязкость крови при малых скоростях сдвига. При увеличении скорости сдвига различия нивелировались. Отмечено существенное снижение деформируемости эритроцитов (по ИФ), что подтверждено возрастанием показателя их ригидности (на 16%). Увеличение диаметра циркулирующих агрегатов (в среднем на 85%) указывало на резкую активизацию процесса агрегатообразования. При снижении количества эритроцитов и гематокрита примерно на 10%, опухолевый процесс вызывает существенные изменения в системе эритронов. Так, значительно уменьшается цветовой показатель и содержание гемоглобина (на 16%), увеличивается объем эритроцитов (на 25%), что при возрастании их ригидности указывает на уменьшение функциональных возможностей эритроцитов.

Изменения реологических свойств крови сочетались с диспротеинемией. Содержание общего белка было на удовлетворительном уровне за счет повышения грубодисперсных фракций, главным образом фибриногена. Увеличение глобулиновых фракций способствовало возрастанию сцепления между эритроцитами, образованию агрегатов, ускорению СОЭ и, следовательно, нарушению кровотока в мелких сосудах.

Заслуживает внимания состояние показателей системы гемостаза-фибринолиза. Возрастание концентрации фибриногена в 1,5 раза, растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ) в 2 раза, снижение спонтанного фибринолиза и фибринолитической активности указывают на преобладание процессов свертывания, что не может не отразиться на капиллярном кровообращении. Отмеченные гематологические расстройства сопровождалось уменьшением ОЦК в пределах 1200-1300 мл как за счет глобулярного, так и за счет плазменного объема.

Как показывает корреляционный анализ, вязкость цельной крови зависит от величины гематокрита ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ), от размеров циркулирующих агрегатов ( $r=0,37$ ;  $p<0,05$ ). Нами выявлена прямая зависимость между количеством фибриногена и размерами агрегатов ( $r=0,536$ ;  $p<0,05$ ). Нами выделены две подгруппы: пациенты с I-III ст. и с IV ст. заболевания, 146 и 81 человек соответственно. Эти группы существенно не отличались по возрасту и сопутствующей патологии, а так же по гистологическим формам новообразований.

Установлено, что у лиц с IV стадией РЖ, несмотря на достоверное снижение кинематической вязкости, значительно увеличена вязкость при низких скоростях сдвига. Существенные изменения в сторону ухудшения претерпевали все гемореологические показатели.

Гематологические показатели, косвенно влияющие на реологию крови больных раком желудка со стадиями I-III и IV также имели свои особенности. Нами отмечено, что IV стадия РЖ характеризуется

снижением числа эритроцитов, более резкой диспротеинемией, возрастанием количества фибриногена.

Гемореологические расстройства зависят от изменений в свертывающей и фибринолитической системах. Нами выявлено значительное повышение концентрации фибриногена, РКФМ, положительные паракоагуляционные тесты (фибриноген Б, этаноловая пробы), особенно у лиц с IV стадией РЖ. Это позволило предположить наличие у них хронического ДВС - синдрома. Повышение концентрации фибриногена приводило не только к повышению вязкости крови, но также к усилению агрегации эритроцитов ( $r=0,536$ ;  $p<0,05$ ). Отмеченные гемореологические нарушения были более всего выражены у больных III и IV стадиями РЖ.

Вторую группу составил 121 больной раком толстой кишки, средний возраст которых был –  $56,7 \pm 1,7$  лет. Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: I ст. – 7 (5,78%); II ст. – 6 (4,96%); III ст. – 71 (58,68%); IV ст. – 37 (30,58%). Женщин было 63, мужчин – 58 человек. Число пациентов с сопутствующей патологией составило 77,7% (94 человека).

У больных колоректальным раком была существенно повышена вязкость крови как при малых, так и больших скоростях сдвига, значительно уменьшена деформируемость эритроцитов, что подтверждается показателем их ригидности. Был резко активизирован процесс агрегатообразования.

У этой группы больных отмечались значительные изменения системы эритронов. На фоне выраженного уменьшения числа эритроцитов и гематокрита снижалась концентрация гемоглобина, его среднее содержание в эритроцитах. Отмечалось существенное увеличение объема эритроцитов и СОЭ, которая указывает на усиление агрегатообразования.

Изменения эритронов у этих больных сочетались с диспротеинемией. Снижение концентрации общего белка, достоверное уменьшение количества альбумина на фоне относительного увеличения глобулинов, в частности фибриногена, приводит к снижению коллоидно-осмотического давления, возрастанию объема эритроцитов и нарушению текучести крови. Исследование гемостаза показало, что у этого контингента умеренно снижаются спонтанный фибринолиз, время свертывания; это наряду с показателями фибриногена и РКФМ свидетельствует о состоянии относительно компенсированной гиперкоагуляции.

Нарушения реологии приводят к микроциркуляторным расстройствам, которые выражаются также и в морфологических изменениях капилляров.

У больных раком толстой кишки на фоне достоверного увеличения объема эритроцитов (на 27%) значительно уменьшается концентрация гемоглобина, снижается их деформируемость, повышается уровень агрегатообразования. Количественные и качественные сдвиги протеинограммы приводят к колебаниям осмотического давления и к волемическим изменениям. Увеличение концентрации фибриногена в сочетании с гипоальбуминемией способствовало гиперагрегации эритроцитов. Указанные нарушения приводят к функциональной их

неполноценности, к снижению кислородной емкости крови и гипоксии органов и тканей. Состояние умеренной гиперкоагуляции, выявленное нами, способствует повышению вязкости крови, микротромбообразованию с последующей недостаточностью того или иного органа. Изучение микроциркуляторных расстройств у больных раком прямой кишки, раком восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишок не выявило существенных различий между этими группами.

#### **Клиническая системная профилактика на основе факторов прогноза**

В соответствии с положениями Российского Консенсуса по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, все без исключения операции по поводу злокачественных новообразований относятся к ситуациям высокого риска и требуют в обязательном порядке применения комбинации механических и медикаментозных методов профилактики [2]. Остаются актуальными методы ускорения венозного кровотока, такие как пневматическая пневмокомпрессия, ранняя мобилизация, которые должны применяться у всех категорий больных.

Медикаментозные методы профилактики в ситуациях высокого риска, к которым относятся операции по поводу рака, предполагают применение гепаринов. Преимущество в данном случае отдается фиксированным дозам низкомолекулярных гепаринов, которые отличаются от стандартного гепарина удобством применения, высокая эффективность, предсказуемый антикоагулянтный ответ, отсутствие необходимости в постоянном лабораторном контроле и коррекции доз.

Наш опыт применения клексана, как профилактического и лечебного средства, обобщает почти 2500 пациентов. Дозировка и кратность введения препарата определялась степенью риска развития ТЭО. Такой подход, воздействующий на различные механизмы и этапы тромбогенеза, позволил снизить количество ТЭО и улучшить результаты лечения.

Сочетание спинальной или перидуральной анестезии с профилактическим назначением НМГ является одним из наиболее эффективных способов предотвращения послеоперационных ТЭО.

Необходимые требования к проведению профилактики тромботических осложнений у онкологических больных складываются из следующих факторов:

1. Определить категорию риска ТЭО;
2. До начала профилактики провести лабораторный контроль ПТИ, ВСК, АЧТВ, тромбоцитов, ОАК;
3. Информировать пациента о возможных осложнениях гепаринопрофилактики;
4. Строго учитывать противопоказания к применению антикоагулянтов (аллергия в анамнезе, тромбоцитопения ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ , угроза развития кровотечения);

5. Первая инъекция гепарина за 2 часа до операции, клексана – за 10-12 часов до операции, при спинальной и перидуральной анестезии за 12 часов до операции;

6. В случаях высокого риска интраоперационного кровотечения и при экстренных операциях гепаринопрофилактику начать не позже 12 часов после окончания операции;

7. Продолжать профилактику в течение 10 дней (в случае необходимости пролонгировать введение препарата до полного восстановления адекватной активности).

#### **Выводы**

1. Для больных со злокачественными новообразованиями характерны, в целом, повышенная склонность к тромбообразованию и повышенный риск возникновения тромбоэмболий. По нашим данным ТЭЛА была причиной смерти у 12,9 % больных.

2. По нашим данным тромбы чаще локализовались в долевых и сегментарных ветвях. Источниками тромбоэмболии чаще всего были глубокие вены голени, правые отделы сердца.

3. При раке желудка и толстой кишки наблюдаются значительные нарушения гемореологии, которые формируют повышенный риск послеоперационных ТЭО.

4. Проведение профилактики тромбоэмболических осложнений онкологическим пациентам, находящимся в процессе лечения, позволяет минимизировать количество фатальных ТЭЛА и должно стать стандартом клинической помощи. Среди всех методов предпочтение может отдаваться применению низкомолекулярных гепаринов (например, эноксапарина). На сегодняшний день эноксапарин (Клексан) является самым изученным и наиболее часто применяемым низкомолекулярным гепарином.

#### **Список литературы**

1. Гагарина Н.В., Синицын В.Е., Веселова Т.Н., Терновой С.К. Современные методы диагностики тромбоэмболии легочной артерии // Кардиология. - 2003. - №5. - С. 77–81.
2. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений / Российский Консенсус. - М., 2000.
3. Савельев В.С. Роль хирурга в профилактике и лечении венозного тромбоза и легочной эмболии. 50 лекций по хирургии. - М.: Медиа Медика, 2003. - С. 92–99.
4. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Тромбоэмболия легочных артерий. - М.: Медицина, 1979. – 264 с.