



И.И. Кательницкий¹, О.И. Кит², О.В. Кательницкая², И.И. Простов¹,
А.В. Иващенко³, К.А. Туманова²

ОСОБЕННОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра хирургических болезней №1

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: katelnizkji@mail.ru

²Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

³НУЗ ДКБ ОАО РЖД на ст. Ростов-Главный

Россия, 344011, г. Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, 92а

Цель: разработать методы профилактики флеботромбозов у онкологических больных.

Материалы и методы: проанализированы результаты лечения 92 пациентов с различными вариантами абдоминального рака. В 1 группу были включены 43 пациента, получавших антикоагулянтную профилактику (эноксапарин 40 мг в подкожно сутки 10 дней). 2 группу составили 49 пациентов, без антикоагулянтов. Контролировали коагулограммы, Д-димер, печеночные маркеры.

Результаты: в 1 группе на 7-10-е сутки выявлен тромбоз подколенной вены в 2 (4,7%) случаях. У двух больных (4,7%) развился варикотромбофлебит. Во 2 группе обнаружен тромбоз бедренно-подколенного сегмента у 5 пациентов (10,2%) и тромбоз поверхностных вен нижних конечностей в 3 наблюдениях (6,1%).

Выводы: в целях профилактики ВТЭО (венозных тромбоэмболических осложнений) предпочтительнее использовать низкомолекулярные гепарины. Важен адекватный лабораторный контроль за такими пациентами и подбор индивидуальной дозы в зависимости от реакции АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени) на введение стандартной дозы. В особенности это относится к больным при метастатическом поражении печени и распространенных формах рака.

Ключевые слова: онкопациенты, флеботромбоз, антикоагулянтная терапия.

I.I. Katelnitsky¹, O.I. Kit, O.V. Katelnitskaya, I.I. Prostop,
A.V. Ivashenko, K.A. Tumanova

FEATURES OF PROPHYLAXIS OF POSTOPERATIVE VENOUS THROMBOEMBOLISM IN ONCOLOGIC PATIENTS

¹Rostov State Medical University,
Department of surgical diseases №1

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: katelnizkji@mail.ru

²Rostov oncological research institute

63 14th liniya st., Rostov-on-Don, 344037, Russia

³Rostov Railway Hospital

92a Varfolomeyeva st., Rostov-on-Don, 344011, Russia

Purpose: to study methods of prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in oncologic patients.

Materials and methods: results of treatment of 92 patients with various options of an abdominal cancer were analysed. 43 patients (I group) received low-molecular-weight heparin (LMWH) as agent of anticoagulant prevention (enoxaparin 40 mg subcutaneously per day for 10 days). The 2nd group was presented by 49 patients, not received anticoagulant therapy. Coagulation profiles, D-dimers and liver function tests were studied.

Results: in I group popliteal vein thrombosis was revealed in 2 (4,7%) cases. In two patients (4,7%) varicothromboflebitis was revealed. In 2nd group femoropopliteal thrombosis was diagnosed in 5 patients (10,2%) and thrombosis of superficial veins of lower extremities in 3 patients (6,1%).



Summary: it is more preferable to use LMWH for prevention of VTE. An adequate laboratory control in such patients and selection of an individual dose depends on results of APTT (activated partial thromboplastin time). Especially it concerns to patients with metastatic liver cancer and another groups of high-risk cancer patients.

Key words: oncologic patients, venous thromboembolism, anticoagulant therapy.

Введение

Факт взаимосвязи между венозными тромбозами и онкологическими заболеваниями известен с того момента, как в XIX в. французский врач Арманд Труссо описал случай мигрирующего тромбоза и злокачественной опухоли [1]. Рак желудка и колоректальный рак занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. При первичном обследовании больного отдаленные метастазы выявляют в 20% случаев [2]. Основным методом лечения данной патологии остается хирургический. Отличительными чертами онкопатологии на современном этапе являются преобладание распространенных форм рака и тяжелая сопутствующая патология, что, само по себе, относится к дополнительным факторам риска развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) [3]. Неудивительно, что наиболее частой причиной смерти онкологических пациентов в послеоперационном периоде в течение 30 дней считают ВТЭО (венозные тромбозомболические осложнения) [4].

Нарушение баланса свертывающей и противосвертывающей систем у онкологических больных провоцирует развитие тромботических и, реже, геморрагических осложнений. Помимо потенцирования развития тромбофилии данные нарушения связаны с прогрессированием и метастазированием опухоли.

Проблема ВТЭО у онкологических больных является одной из самых актуальных, поскольку наличие опухоли увеличивает риск развития ВТЭО в 4,1 раза, а проведение химиотерапии - в 6,5 раз. Наиболее часто ВТЭО развиваются у пациентов с муцинопродукующими аденокарциномами, локализующимися в ЖКТ (желудок, поджелудочная железа), легких (как мелкоклеточный, так и немелкоклеточный рак), яичниках, толстом кишечнике, реже при раке молочных желез, почек или предстательной железы [5].

Частота развития ВТЭО при раке желудка и колоректальном раке высока, что обусловлено высокой хирургической активностью при данном виде опухоли. Согласно М.С. Rasmussen и соавт. [6], основными predisposing факторами развития массивной ТЭЛА является сочетание онкологической патологии с выполнением расширенных хирургических вмешательств.

В настоящее время доказанной считается эффективность антикоагулянтов в качестве средства профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде у онкологических пациентов [7]. У больных абдоминальным раком хорошую эффективность демонстрируют низкомолекулярные гепарины. В одно из наиболее крупных исследований было включено 2050 больных, 67% из них имели различные опухоли. Пациенты получали фиксированную дозу далтепарина 2500 или 5000 ед, однократно в сутки за 3 часа до и в течение 7-и дней после операции на брюшной полости. Доза в 5000 ед. оказалась значительно более эффективной и частота тромбозов глубоких вен голени составила 8,5% против 14,9% у больных, получавших дозу 2500

ед. в сутки. Частота геморрагических осложнений при этом значимо не различалась и составила для этих групп 4,6% и 3,6% соответственно [8].

Однако в проведенных исследованиях не описаны особенности развития ВТЭО, связанные с той или иной формой онкологического процесса, равно как и нет никаких указаний на вид нарушения гемостаза. Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей активируют систему свертывания у больных с неоплазмами. По мнению некоторых авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов/эмболий у больных с опухолями следует относить к категории высокого риска этих осложнений, сопоставимую с ортопедическими вмешательствами [9].

В отдельных подобных исследованиях дополнительными факторами риска гиперкоагуляции признаны госпитализация, наличие тромбозов в анамнезе, химиотерапия, повышение температуры, высокий уровень С-реактивного белка. По данным немецкого регистра, отсутствие перечисленных факторов сопровождается риском развития тромбозов в 2,3%, в то время как наличие всех этих факторов увеличивает риск до 72% [10].

Материалы и методы

Изучены результаты хирургического лечения 92 пациентов (64 мужчины (69,6%) и 28 женщин (30,4%)) с различными вариантами абдоминального рака. В исследование не были включены больные с предшествующим тромбозом вен верхних и/или нижних конечностей.

Преобладали пациенты, страдающие раком желудка, - 40 человек (43,5%). Рак ободочной кишки диагностирован у 23 человек (25%), рак прямой кишки - 29 человек (31,5%). Преимущественно у пациентов выявляли местно-распространенный процесс.

По распространенности выявлены следующие стадии: II - 4 пациента (4,3%), III - 79 пациентов (85,9%), IV - 9 пациентов (9,8%). Отдаленные метастазы (преимущественно поражение печени) обнаружены у 10 пациентов (10,9%).

Пациентов разделили на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, степени распространенности и вида онкологического заболевания.

В 1 группу (43 пациента) были включены пациенты, получавшие антикоагулянтную профилактику (эноксапарин 40 мг в подкожно сутки 10 дней). 2 группу составили 49 пациентов, которым антикоагулянтную профилактику не проводили.

Помимо стандартных диагностических процедур предоперационное обследование включало ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей, коагуляционные тесты (уровень фибриногена, протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение (МНО), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), тромбиновое время, антитромбин, D-димер), а также биохимические показатели крови - лактатдегидро-



геназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), аспартатамино-
трансфераза (АсТ) и аланинаминотрансфераза (АлТ).

Оценивали частоту выявления клинических и ультра-
звуковых признаков тромбоза, геморрагических ослож-
нений, изменения показателей коагулограммы. Период
наблюдения пациентов - 20 дней.

Результаты и обсуждение

Ни в одном случае в обеих группах не было зафикси-
ровано признаков тромбоэмболии легочных артерий.

В 1 группе при ультразвуковом сканировании в по-
слеоперационном периоде на 7-10-е сутки был выявлен
бессимптомный тромбоз подколенной вены у 2 больных

(4,7%). В двух наблюдениях развился (4,7%) варикотром-
бофлебит.

Во 2 группе при динамическом ультразвуковом кон-
троле обнаружен венозный тромбоз с поражением бе-
дренной и подколенной вен у 5 пациентов (10,2%) и
тромбоз поверхностных вен нижних конечностей в трех
наблюдениях (6,1%).

При оценке геморрагических осложнений использова-
лась классификация BleedScore. Частота возникновения
спонтанных экхимозов составила в первой группе 28,6%
(12 пациентов), во второй - 18,4% (9 больных). В 1 группе
возникло одно клинически значимое кровотечение, по-
требовавшее отмены антикоагулянтов (2,4%) (таб. 1).

Таблица 1.

Частота выявления клинических исходов в исследуемых группах

	1 группа (n=43)	2 группа (n=49)	P
Тромбоз поверхностных вен	2 (4,7%)	3 (6,1%)	0,756
Тромбоз глубоких вен	2 (4,7%)	5 (10,2%)	0,316
Малые кровотечения (спон- танные экхимозы)	12 (24,5%)	9 (18,4%)	0,276
Кровотечения	1 (2,3%)	0	0,283

Таким образом, у онкологических пациентов при
высоком риске тромботических осложнений на фоне
антикоагулянтной профилактики существует значимая
угроза развития геморрагических осложнений (после-
операционные кровотечения, геморрагии в местах инъек-
ций, спонтанные геморрагии в виде синяков и петехий).

Анализ показателей коагулограммы показал, что при
дооперационном обследовании большинство параметров
остаются в пределах нормы (табл. №2). Лишь у неболь-
шого количества пациентов в обеих группах, выявлено
превышение референтных значений D-димера (увеличе-

ние не более чем в 2 раза) в 6,5% случаев (по 3 больных в
каждой группе).

В послеоперационном периоде к 7-10 суткам в 10%
случаев (9 пациентов в обеих группах) уровень D-димера
не превышал показатели, диагностированные до опера-
ции. У остальных больных отмечалось повышение уров-
ня D-димера по сравнению с дооперационным более чем в
2 раза. Но тромботические осложнения развились только
у тех пациентов, у которых уровень D-димера повысился
более чем в 4,1 раза при динамическом контроле в после-
операционном периоде. Таким образом, увеличение

Таблица 2.

Показатели коагулограммы у исследуемых больных

	до операции	1 группа	2 группа
фибриноген (2,00- 4,00 г/л)	3,99	6,9	6,5
ПТИ (70-100%)	92,4	67,5	65,0
МНО (близко к 1,0)	1,03	1,60	1,68
АПТВ (24,0-35,0 сек)	30,0	45,9	31,4
Антитромбин III(80-120%)	98,1	72,5	78,4
D-димер(до 0,5)	0,79	3,36	3,92
тромбиновое время (14,0-21,0 сек)	14,8	18,3	20,1
ЛДГ(до 225 ед/л)	111,6	215,8	203,6
ЩФ (ед/л)	66,2	79,1	76,3
АсТ (ед/л)	20,85	21,59	20,48
АлТ (ед/л)	21,05	21,97	20,91



D-димера более чем 4,1 раза в динамике по нашему мнению является прогностическим признаком венозного тромбоза. Однократное увеличение уровня D-димера в послеоперационном периоде может быть обусловлено самим инвазивным вмешательством, наличием инородных тел (дренажи, катетеры), любым воспалительным процессом, и поэтому не является прогностическим признаком ВТЭО.

В то же время, следует отметить избыточную реакцию АЧТВ на применение НМГ в профилактической дозе у 17 пациентов (39,5%) 1 группы. Однако четкой зависимости от геморрагических осложнений не выявлено.

Необходимо обратить внимание на регистрацию в обеих группах независимо от применения НМГ гипокоагуляции по внешнему пути свертывания, оцениваемую по значениям МНО. Так в 17,4% случаев в послеоперационном периоде значения МНО были выше 2,0 (в 1 группе 6 пациентов, во 2 - 10). Депрессия показателей протромбинового комплекса выявлена у всех пациентов с метастатическим поражением печени и у части пациентов с местнораспространенным раком.

При анализе показателей печеночных ферментов значительных отклонений от нормы в большинстве случаев не выявлено. Однако увеличение показателей МНО указывает на нарушение свертывания по внешнему пути, что обусловлено дисфункцией витамин-К-зависимых факторов свертывания. Одновременно отмечаются высокие уровни фибриногена и D-димера, что может являться маркерами гиперкоагуляции.

Выявлено снижения уровня антитромбина в послеоперационном периоде в обеих группах. Учитывая, что основной синтез антитромбина также происходит в печени, то метастатические поражения печени, гепатотоксическое действие наркотических препаратов, а, возможно, и влияние первичного

очага опухоли (в зависимости от агрессивности последней) приводят к нарушению синтетической функции гепатоцитов. Общеизвестно, что первой страдает данная функция печени при развитии печеночной недостаточности. Депрессия анти-тромбина может обуславливать низкую чувствительность к проводимой антикоагулянтной терапии. Поэтому тромботические осложнения наблюдались в обеих группах, но во второй группе частота тромботических осложнений была выше.

Таким образом, для приобретенной коагулопатии у онкопациентов с распространенным процессом характерно в послеоперационном периоде развитие почти у 20% парадоксального состояния - псевдоварфаринового эффекта с признаками гиперкоагуляции. Следовательно, ложная гипокоагуляция по показателям АЧТВ и МНО, не должна приводить к отказу от антикоагулянтной профилактики.

Выводы

1. У онкологических больных высокие показатели D-димера, вероятно, являются критерием активности ракового процесса и зачастую не коррелируют с тромботическими осложнениями, т.е. обладают слабым прогностическим значением. Для диагностики ВТЭО у данной категории пациентов решающую роль играют оценка в динамике уровня D-димера в до- и послеоперационном периоде, а также инструментальные методы исследования венозного русла.

2. В целях профилактики ВТЭО предпочтительнее использовать низкомолекулярные гепарины с адекватным лабораторным и инструментальным контролем за такими пациентами. В особенности это относится к больным при метастатическом поражении печени и распространенных формах рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris/ A. Trousseau. - London: New Sydenham Society, 1872. - P.281-295.
2. Онкология: учеб. для вузов/. Под ред. М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. -Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. -912 с.
3. Nader Hanna, Kaloyan A., Birkov et al. Impact of venous thromboembolism on mortality of elderly Medicare patients with stage III colon cancer //The Oncologist. - 2012. - V.17. - P. 1191-1197.
4. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The @RISTOS project. //Ann Surg. - 2006. - V.243. - P.89-95.
5. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных / О.А. Тарабрин, А.И. Мазуренко // Достижения биологии и медицины. Одесский национальный медицинский университет. - Одесса. - 2012. - том 1. - №12. - с. 23-25.
6. Rasmussen M.C., WilleJorgensen P, Jorgensen L.N. Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department// Amer. J. Surg. - 1995. - Vol. 169. - P. 214-216.
7. Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. //Journal of Clinical Oncology, vol. 25, n 34, 2007. p. 5490- 5505.
8. Lyman GH1, Khorana AA, Falanga A. Thrombosis and cancer: emerging data for the practicing oncologist. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013.oi:1200/EdBook_AM.2013.33.e337.
9. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. //Cancer. - 2007. - V.110. - P. 2339-2346.

ПОСТУПИЛА 18.04.2014