



Г.А. Константинова

## НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра анестезиологии и реаниматологии.*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: gal-gal2000@mail.ru.*

Нарушения в системе гемостаза являются частым осложнением у пациентов со злокачественными новообразованиями, приводящими к снижению эффективности лечения, увеличению его стоимости. Эффективная профилактика и терапия невозможны без адекватной оценки изменений в свертывающей системе крови. В обзоре систематизированы довольно противоречивые данные литературы о состоянии системы гемостаза при раке предстательной железы и мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** свертывающая система крови, рак предстательной железы и мочевого пузыря.

G.A. Konstantinova

## DYSREGULATION OF THE COAGULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH PROSTATE AND BLADDER CANCER

*Rostov State Medical University,*

*Department of Anesthesiology and Reanimatology*

*29, Nachichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia, e-mail: gal-gal2000@mail.ru.*

Hemostatic disorders are frequent complication at patients with malignancy, resulting to decrease in efficiency of treatment, increase of its cost. Effective prevention and therapy are impossible without an adequate estimation of changes in coagulation system. Goal in writing this short review is to summarize the literature data about the hemostatic disorders in patient with prostate and bladder cancer.

**Keywords:** blood coagulation, prostate and bladder cancer.

Терапия онкологических больных представляет собой сложную и многогранную проблему, включающую лечение непосредственно злокачественного новообразования, а также возникающих под его влиянием и в результате проводимого лечения нарушений гомеостаза. Именно вызванная неопластическим процессом патология зачастую и определяет характер течения заболевания и прогноз для жизни пациента.

Система гемостаза одной из первых реагирует на появление в организме злокачественного процесса. Ещё в прошлом веке клиницист Armand Trousseau описал мигрирующий тромбоз как симптом злокачественного процесса в организме. Основными клиническими проявлениями нарушений в этой системе являются, казалось бы, диаметрально противоположные состояния – тромбозы и кровотечения. Тем не менее, они представляют собой результат глубоких нарушений в единой системе и часто являются стадиями одного процесса.

Исследование, проведенное Shen V.S. et al., показало, что один из семи пациентов, страдающих от рака и умерших в больнице, погибает от эмболии легочных сосудов. 60% этих больных имеет локализованный опухолевый процесс или ограниченное метастазирование, что при отсутствии фатальной эмболии, предполагает достаточно большую продолжительность жизни [1].

Наличие в организме злокачественного процесса существенно повышает риск тромботических осложнений. Проведенные исследования показали существенные различия в частоте тромбозов при выполнении идентичных операций пациентам со злокачественным процессом в организме и без него. При нефрэктомии эти показатели составили 2% и 0,4% соответственно, а при чрескожной нефростомии – 3,6% и 0,8% [2].

Высокая частота нарушений в системе гемостаза у пациентов с онкологической патологией объясняется пожилым возрастом больных, большим объемом и длительностью оперативного вмешательства, иммобилизацией из-за тяжелого общего состояния, сдавлением опухолевыми массами венозных сплетений с замедлением кровотока, протромботического влияния раковых клеток.

Тромботические осложнения, к которым относятся тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), по данным многоцентровых исследований являются наиболее значимыми нехирургическими осложнениями крупных урологических операций. Клинические проявления венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) выявляются у 1-5% прооперированных пациентов, более того, ТЭЛА становится причиной большинства летальных исходов в послеоперационном периоде [3]. При этом исследование ENDORSE (результата-



ты опубликованы в 2008 году) показало, что профилактику получает только 30% урологических больных в мире, а в России – менее 25% [4].

Большая часть доступных литературных данных, касающаяся ВТЭО при урологических операциях, получена при анализе результатов лечения пациентов, подвергавшихся радикальной простатэктомии. При этом во всех исследованиях отмечается, что радикальная простатэктомия – это пример крупной операции, выполняемой при наличии злокачественного процесса в организме и характеризующейся самой низкой частотой ВТЭО из всех возможных оперативных вмешательств в урологии. При данном объеме оперативного вмешательства ТГВ регистрировался в 6,9–12% случаев по данным ранних исследований (до 1990 года) и в 0,2–10% – в более поздних. ТЭЛА как осложнение этой операции в последние годы фиксируется не чаще 3% случаев [5–8]. Приведенные достаточно высокие показатели получены при отсутствии профилактики у пациентов в пред- и послеоперационном периодах. При адекватной профилактике (механическая компрессия и ранняя мобилизация пациентов) тромбоэмболические осложнения выявляются значительно реже – в 0,21% случаев [9].

Публикаций о количестве тромботических осложнений при радикальной цистэктомии крайне мало, однако даже имеющиеся сообщения вызывают серьезную настороженность. В исследовании White R.H. и соавторов частота ВТЭО при данной операции оказалась, наравне с нейрохирургическими вмешательствами, самой высокой в хирургии и составила 3,7% [2]. В более ранней работе этот показатель достиг 6% [10]. Несмотря на столь частую встречаемость ВТЭО, на данный момент нет результатов ни одного проспективного рандомизированного контролируемого исследования эффективности тромбопрофилактики при радикальной цистэктомии [3].

Трансуретральные вмешательства характеризуются низкой частотой ВТЭО [2, 11]. В работе Donat R. и соавторов частота ТЭЛА составила 0,45% при применении перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей и 0,55% без профилактики [12]. Использование фармакологической тромбопрофилактики при этих операциях не рекомендовано из-за увеличения риска кровотечений [13].

Литературных данных, касающихся геморрагических осложнений после вмешательств на предстательной железе и мочевом пузыре, немало. Однако все они представляют собой описания конкретных клинических случаев [14, 15, 16]. В доступной литературе нами было найдено только одно проспективное исследование @RISTOS, включившее 685 урологических пациентов. Послеоперационные кровотечения были зафиксированы в 17,1% случаев у пациентов, получавших тромбопрофилактику низкомолекулярными гепаринами, и только в 5,7% наблюдений при ее отсутствии. В этом же исследовании были установлены и другие факторы риска геморрагических осложнений после вмешательства (длительность анестезии более 45 мин., эндоскопические операции) [17].

Тромбозы и тромбоэмболии – это осложнения, возникающие в послеоперационном периоде и, как показали исследования последних лет, зачастую после выписки из стационара, на 11–20 сутки после вмешательства. Интересно, что профилактическое введение низкомолекулярных гепаринов откладывало во времени появление ВТЭО, но не уменьшало их количества [17].

Кровотечения вследствие нарушений гемостаза возникают в раннем послеоперационном периоде и могут приводить к развитию геморрагического шока, необходимости переливания препаратов и компонентов крови, повторному оперативному вмешательству. Эти осложнения становятся причиной снижения эффективности лечения, замедленного выздоровления и увеличения стоимости лечения. И если профилактика ВТЭО может начинаться через несколько часов после вмешательства, то предотвращение геморрагических осложнений должно быть интраоперационным. Более того, у фармакопрофилактики тромботических осложнений цель одна – снижение коагуляционного потенциала, т.е. тромбинообразования; кровотечения же возникают в результате разных причин (ДВС-синдром, гиперфибринолитические состояния, дефекты хирургического гемостаза) и требуют дифференцированного подхода к лечению. Патогенетическая терапия геморрагических осложнений возможна только при адекватной оценке интраоперационных сдвигов в системе свертывания крови.

Для систематизации противоречивых литературных данных, касающихся плазменного компонента системы гемостаза при злокачественных новообразованиях предстательной железы и мочевого пузыря, нам кажется целесообразным выделить нескольких групп по признаку распространенности процесса и характеру вмешательства (оперативное лечение и химиотерапия). В обзор включены только те исследования, в которых свертывающая и фибринолитическая системы оценивались информативными с точки зрения современной гемостазиологии методами.

При локализованном и местно-распространенном раке предстательной железы (РПЖ) скрининговые лабораторные параметры – активированное частичное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ) и тромбоэластография (ТЭГ) – не выявили сдвигов в системе гемостаза [18]. Анализ результатов исследований с использованием более чувствительных методов оценки свертывающей системы у данной категории больных свидетельствовал о некотором увеличении коагуляционного потенциала (повышенный уровень фрагментов F1+2, тромбин-антитромбинового комплекса) [19, 20]. Усиление фибринолитической активности подтверждал повышенный уровень плазмин-антиплазминового комплекса до проведения оперативного вмешательства [19]. Причины активации фибринолиза указаны не были.

В настоящее время известны два механизма усиления плазминовой активности: первичный, вследствие прямой стимуляции фибринолиза, и реактивный, в ответ на предшествующую гиперкоагуляцию. И хотя исследования, проведенные Shariat S.F. и соавторами, выявили повышенный уровень урокиназного активатора плазминогена при раке предстательной железы без метастазов, у данной категории, вероятнее всего, имеет место вторичное усиление плазминовой активности, т.к. повышенный уровень D-димеров (выявленный во многих исследованиях) может регистрироваться только при сочетанной активации коагуляции и фибринолиза [21].

При радикальной простатэктомии Ziegler S. et al., исследуя систему гемостаза методом ТЭГ, отметили активацию свертывания крови и угнетение фибринолиза на этапе удаления простаты, и только при исследовании сразу после оперативного вмешательства была зафиксирована активация фибринолиза, подтвержденная повышением



уровня D-димеров. Данное явление авторы объяснили нормальной реакцией свертывающей системы на предшествующее состояние гиперкоагуляции, а не избыточным выделением активаторов плазминогена при манипуляциях на простате [18].

Во время трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы была отмечена активация как свертывающей, так и фибринолитической систем (оценка на основании ТЭГ), при ТУР мочевого пузыря в этом же исследовании подобных изменений выявлено не было [22]. Этими же авторами была выявлена зависимость между массой удаленной ткани предстательной железы и усилением свертываемости и активацией фибринолиза. Корреляция между стандартными скрининговыми тестами (АПТВ, ПВ, количество тромбоцитов) и величиной интраоперационной кровопотери не обнаружена, низкая степень активации коагуляционного звена (оценка по уровню комплекса тромбин-анти тромбин (ТАТ) и D-димеров) ассоциировалась с большей кровопотерей [20].

В доступной литературе недостаточно информации о состоянии системы гемостаза при раке мочевого пузыря. Имеются единичные сообщения о неожиданном развитии ДВС-синдрома во время радикальной цистэктомии [23]. Установлена зависимость между повышенным предоперационным уровнем D-димеров и неблагоприятным исходом лечения [24]. Также плохим прогностическим признаком являются высокие концентрации урокиназного активатора плазминогена и его рецептора перед вмешательством и отсутствие их снижения после удаления опухоли [25].

Большинство исследователей полагает, что метастатический РПЖ ассоциируется с развитием гиперфибринолитического состояния в связи с избыточным выделением в кровоток активаторов плазминогена [26]. Полученные данные об уровне урокиназного активатора плазминогена и его рецептора подтверждают это предположение. Было установлено, что их концентрация нарастает с увеличением распространенности и агрессивности процесса. При локализованном раке предстательной железы она ниже, чем при наличии метастазов в регионарные лимфоузлы. Самый высокий уровень активаторов зафиксирован при метастатическом поражении костей [21]. Исследование системы гемостаза при метастазирующем РПЖ показало снижение уровня антиплазмина III более чем на 50%, косвенно подтверждая избыточное образование плазмина, повышение концентрации комплекса плазмин-антиплазмин, что прямо свидетельствует о гиперфибринолизе, были обнаружены фрагменты D, образующиеся только в случае патологического лизиса фибриногена [27].

Только повышенным фибринолизом нельзя объяснить более высокую частоту ВТЭО у этих пациентов. Изучение свертывающей системы при метастатическом раке предстательной железы выявило ее активацию. Маркеры

тромбинемии (комплекс ТАТ, фрагменты F1+2 и уровень D-димеров) нарастали при прогрессировании злокачественного процесса. Значимый сдвиг в сторону гиперкоагуляции при распространенном процессе по сравнению с локализованным объясняется прокоагулянтным влиянием опухолевых клеток [28].

Метастатический РПЖ может сопровождаться появлением приобретенного ингибитора VIII фактора, тромбоцитопенической пурпурой, синдрома Trousseau [29]. Гематологические проявления утяжеляют течение заболевания, их появление служит признаком неблагоприятного прогноза [30].

Обобщая литературные данные о состоянии системы гемостаза при распространенном раке предстательной железы и мочевого пузыря, можно с определенной долей уверенности говорить о наличии патологических сдвигов во всех компонентах этой сложной системы. Сочетанное воздействие на коагуляционное и фибринолитическое звено может приводить к срыву компенсаторных механизмов и развитию ДВС-синдрома. Сообщения об этом грозном осложнении достаточно часто встречаются в литературе.

Описываемые случаи манифестации заболевания с изолированного кровотечения, в частности, носового [31] или генерализованного жизнеугрожающего [32] легко объяснимы. Имеющаяся онкологическая патология, не проявляющаяся клинически, вызывает развитие так называемого лабораторного ДВС-синдрома, характеризующегося максимальным напряжением в системе гемостаза, но не манифестирующего. Провоцирующим фактором перехода в клинический вариант с геморрагическими и тромботическими проявлениями, зачастую, становится минимальная хирургическая травма [33-36].

Среди причин кровотечений при операциях на предстательной железе помимо ДВС-синдрома отмечают гемодилуционную коагулопатию, проявлению которой способствует повышенное артериальное давление, резорбция промывной жидкости, дефекты хирургического гемостаза, исходный дефицит факторов свертывания [37].

Тромботические и геморрагические осложнения приводят к серьезным клиническим и экономическим проблемам, поэтому их профилактика необходима. Патогенетическое ее обоснование возможно только при адекватной оценке процессов, происходящих в системе гемостаза, в том числе и интраоперационных. Немаловажное значение имеет орган или ткань, на котором производится вмешательство, из-за возможного выделения в кровь отдельных веществ, таких как тканевой фактор, урокиназа, тканевой активатор плазминогена, и существенного влияния на состояние системы свертывания.

Лишь объективная характеристика системы с помощью различных методов исследования может дать достаточно надежные критерии для своевременного и целенаправленного вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Shen V.S., Pollak E.W. Fatal pulmonary embolism in cancer patient: is heparin justified? //Southern Medical Journal. - 1980. - V.73(7). - P.285-291.
2. White R.H., Zhou H., Romano P.S. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures //Thrombosis and haemostasis. - 2003. - V.90. - P.446-455.
3. Rice K.R., Brassell S.A., McLeod D.G. Venous thromboembolism in urologic surgery: prophylaxis, diagnosis, and treatment //Reviews in urology. - 2010. - V.12. - P.111-24.
4. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F., Goldhaber S.Z., Kakkar A.K., Deslandes B. et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study //Lancet. - 2008. - V.371. - P.387-394.
5. Moser K.M. Thromboembolic disease in the patient undergoing urologic surgery //The Urologic clinics of North America. - 1983. - V.10. - P.101-108.
6. Middleton A.W. Pelvic lymphadenectomy with modified radical retropubic prostatectomy as a single operation:





- technique used and results in 50 consecutive cases //The Journal of urology. – 1981. – V.125. – P.353-356.
7. Catalona W.J., Carvalhal G.F., Mager D.E., Smith D.S. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies //The Journal of urology. – 1999. – V.162. – P.433-438.
  8. Gheiler E.L., Lovisolo J.A., Tiguert R., et al. Results of a clinical care pathway for radical prostatectomy patients in an open hospital-multiphysician system //European urology. – 1999. – V.35. – P.210-216.
  9. Koya M.P., Manoharan M., Kim S.S., Soloway M.S. Venous thromboembolism in radical prostatectomy: is heparinoid prophylaxis warranted? //BJU international. – 2005. – V.96(7). – P.1019-21.
  10. Rosario D.J., Becker M., Anderson J.B. The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy //BJU international. – 2000. – V.85. – P.427-430.
  11. Haas S., Wolf H., Kakkar A.K., et al. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients: a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin //Thrombosis and haemostasis. – 2005. – V.94. – P.814-819.
  12. Donat R., Mancey-Jones B. Incidence of thromboembolism after transurethral resection of the prostate (TURP)-a study on TED stocking prophylaxis and literature review // Scandinavian journal of urology and nephrology. – 2002. – V.36. – P.119-123.
  13. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R., Colwell C.W. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. – 2008. – V.133. – P.381S-453S.
  14. Petroski R.A., Griewe G.L., Schenkman N.S. Delayed life-threatening hemorrhage after transrectal prostate needle biopsy //Prostate cancer and prostatic diseases. – 2003. – V.6(2). – P.190-2.
  15. Deme D., Ragán M., Kalmár K., Kovács L., Varga E., Varga T., Rakonczai E. Metastatic prostate cancer complicated with chronic disseminated intravascular coagulopathy causing acute renal failure, mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: pathomechanism, differential diagnosis and therapy related to a case //Hungarian oncology. – 2010. – V. 54(4). – P.351-7.
  16. Kavanagh L.E., Jack G.S., Lawrentschuk N. Prevention and management of TURP-related hemorrhage //Nature reviews. Urology. – 2011. – V. 8(9). – P.504-14.
  17. Scarpa R.M., Carrieri G., Gussoni G., et al. Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: results from the @RISTOS Study //European urology. – 2007. – V.51. – P.130-135.
  18. Ziegler S., Ortu A., Reale C., Proietti R. et al. Fibrinolysis or hypercoagulation during radical prostatectomy? An evaluation of thrombelastographic parameters and standard laboratory tests //European journal of anaesthesiology. – 2008. – V.25(7). – P.538-543.
  19. Langer F., Chun F.K., Amirkhosravi A. et al. Plasma tissue factor antigen in localized prostate cancer: distribution, clinical significance and correlation with haemostatic activation markers // Thrombosis and haemostasis. – 2007. – V.97(3). – P.464-470.
  20. Tagawa S.T., Dorff T.B., Rochanda L. et al. Subclinical haemostatic activation and current surgeon volume predict bleeding with open radical retropubic prostatectomy //BJU international. – 2008. – V.102(9). – P.1086-1091.
  21. Shariat S.F., Roehrborn C.G., McConnell J.D., Park S., Alam N., Wheeler T.M., Slawin K.M. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis //Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2007. – V.25(4). – P.349-55.
  22. Tomiyama Y., Kimura H., Kitahata H. et al. Blood coagulation-fibrinolysis system during transurethral resection evaluated by thrombelastography // Masui. The Japanese journal of anesthesiology. – 1996. – V.45(5). – P.565-570.
  23. Tauzin-Fin P., Sesay M., Ryman A., Ballanger P., Combe C. Postoperative thrombotic microangiopathy following radical cystectomy for bladder cancer //Anaesthesia and intensive care. – 2006. – V.34(5). – P.672-5.
  24. Djukic Filimonovic J., Tulic C., Dzamic Z., Krivic B., Milkovic B., Markovic B., Hadzi Djokic J. Elevated plasma D-dimer as a predictor of postoperative complications after radical cystectomy //Acta chirurgica Iugoslavica. – 2007. – V.54(4). – P.93-6.
  25. Shariat S.F., Monoski M.A., Andrews B., et al: Association of plasma urokinase-type plasminogen activator and its receptor with clinical outcome in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder // Urology. – 2003. – V.61. – P.1053-1058.
  26. Шиффман Ф. Дж. Патология физиология крови. Пер. с англ. - М.-СПб.: «Издательство БИНОМ»-«Невский Диалект», 2000. – 448 с.
  27. Okajima K., Kohno I., Tsuruta J. et al. Direct evidence for systemic fibrinogenolysis in a patient with metastatic prostatic cancer //Thrombosis research. – 1992. – V.66(6). – P.717-727.
  28. Kohli M., Fink L.M., Spencer H.J., Zent C.S. Advanced prostate cancer activates coagulation: a controlled study of activation markers of coagulation in ambulatory patients with localized and advanced prostate cancer //Blood Coagulation and Fibrinolysis. – 2002. – V.13. – P.1-5.
  29. de la Fouchardiére C., Flechon A., Droz J.P. Coagulopathy in prostate cancer //The Netherlands journal of medicine. – 2003. – V.61(11). – P.347-54.
  30. Albiges L., Cottu P.H., Cojean-Zelek I. Haematological complications of prostatic cancer: 2 cases, one revealing the neoplasia //La Revue de médecine interne /fondée ... par la Société nationale française de médecine interne. – 2007. – V.28(3). – P.176-178.
  31. Lim H.Y., Agarwal A.M., Agarwal N., Ward J.H. Recurrent epistaxis as a presenting sign of androgen-sensitive metastatic prostate cancer //Singapore medical journal. – 2009. – V.50(5). – P.178-180.
  32. Duran I., Tannock I.F. Disseminated intravascular coagulation as the presenting sign of metastatic prostate cancer //Journal of general internal medicine. – 2006. – V.21(11). – P.6-8.
  33. Joly L.M., Sermet A., Turak B. Massive haemorrhage after dorsal decompressive laminectomy //Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. – 2005. – V.24(10). – P.1278-1281.
  34. Navarro M., Ruiz I., Martín G., Cruz J.J. Patient with disseminated intravascular coagulation as the first manifestation of adenocarcinoma of the prostate. Risks of prostatic biopsy //Prostate cancer and prostatic diseases. – 2006. – V.9(2). – P.190-191.
  35. Goyal S., Goel R. Orbital haemorrhage with loss of vision in a patient with disseminated intravascular coagulation and prostatic carcinoma //Orbit. – 2004. – V.23(3). – P.193-197.
  36. Iwan-Zietek I., Zietek Z., Kotschy M. et al. Disseminated intravascular coagulation syndrome with secondary fibrinolysis activation in prostatic carcinoma //Polski tygodnik lekarski/organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. – 1996. – V.51(6-9). – P.100-101.
  37. Benizri E., Raucoules-Aimé M., Amiel J. Coagulation disorders after endoscopic resection of the prostate // The Journal of urology. – 1994. – V.100(6). – P.299-303..