

ТРОМБОЕМБОЛІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ В ОНКОЛОГІЇ: МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ (огляд літератури)

Дарчик Ю.В.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: тромбоз, тромбоемболія легеневої артерії, гепарин низької молекулярної маси, нефракціонований гепарин, варфарин

Тромбози – найбільш часте ускладнення і друга за частотою причина смерті хворих зі злякисними новоутвореннями [9]. Вперше патогенез взаємозв'язку між злякисними новоутвореннями і виникненням тромбозів виявив Armand Trousseau (1865) у пацієнта з мігруючим тромбозом і раковою кахексією. Пізніше такий патологічний стан отримав назву “синдром Труссо” [8].

Порушення реологічних властивостей крові, мікроциркуляції і функціонального стану судинної стінки у хворих з онкозахворюваннями супроводжується зниженням вироблення природних антикоагулянтів і переважанням тромбогенних факторів. Активовані тромбоцити, тромбін, фібрин, які утворюються при внутрішньосудинній активації коагуляційного гемостазу, впливають на ріст пухлини і метастазування [4]. В основі патогенезу тромбозів при злякисних новоутвореннях лежить триада Вірхова: пошкодження судинної стінки, схильність крові до гіперкоагуляції і вповільнений кровотік [7]. Стаз крові супроводжується гіпоксією, що пошкоджує ендотелій, внаслідок чого виділяється лейкотоксини, які обумовлюють міграцію лейкоцитів і утворення тромбів. Розвитку тромбозу сприяють порушення фібринолізу та процесів зсідання крові, насамперед зниження рівня антитромбіну III. Антитромбін III – це інгібітор протеаз, що циркулює в крові, зв'язується із сериновими протеазами системи коагуляції і блокує їх активність як факторів зсідання [3]. У разі пошкодження тканини в судинне русло надходить значна кількість тканинного тромбопластину, що також призводить до тромбоутворення. Тромбогенез часто пов'язаний із вродженою недостатністю антитромбогенної активності судинної стінки, що в свою чергу викликає порушення синтезу простагліцинів, гіперфункцію фактора фон Віллебранда. Частилки тромбів (емболи) можуть відриватися від місць їх утворення, надходити з током крові у віддалені ділянки і спричиняти ураження органів. Наприклад, тромби вен нижніх кінцівок можуть закупорювати легеневу артерію або її гілки (тромбоемболія легеневої артерії – ТЕЛА). Може виникати також дисеміноване внутрішньосудинне зсідання, при якому у кровеносних судинах накопичується фібрин і виникає тромбоз багатьох судин малого та середнього калібру [3].

Фактори, що підвищують ризик виникнення тромбів, доцільно розподілити на три групи. До першої групи слід віднести фактори, обумовлені особливостями стану самих хворих: похилий вік, наявність супутніх захворювань (ожиріння, інфекції нирок та легень, артеріальні тромбози та тромбоемболії), високий рівень тромбоцитів до початку хіміотерапії. Наступна група – це чинники, викликані новоутворенням: локалізація первинної пухлини (шлунково-кишковий тракт, підшлункова залоза, легені, нирки, органи кровотворення), наявність метастазів, а також перші ознаки тромбоемболії через 3-6 місяців після встановлення діагнозу. Особливо загострюється дана проблема у хворих, які отримують активну протипухлинну терапію. Встановлено, що частота ризику виникнення венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕУ) збільшується у 6 разів при хіміотерапії, використанні препаратів, що стимулюють еритропоез (еритропоетин); при гормональній терапії ризик зростає в 2-5 разів. Променева терапія, яка викликає додаткове пошкодження судинної стінки і виникнення запальної реакції з набряком ендотелію, також може стати причиною тромбоутворення [8]. Можливість ВТЕУ і ТЕЛА зростає після при проведенні хірургічних втручань. Співвідношення між місцем локалізації пухлини та частотою ТЕЛА відображений в таблиці 1 за даними мета-аналізу A.S. Gallus [10].

Профілактика та лікування тромбоутворень проводиться за рахунок використання різноманітних антикоагулянтів. Найбільш ефективними вважаються гепарин з низькою молекулярною масою (ГНММ) та нефракціонова-

Таблиця 1
Співвідношення між місцем локалізації пухлини та частотою ТЕЛА

Локалізація первинної пухлини	Частота (%)
Підшлункова залоза	28
Легені	27
Шлунок	13
Ободова кишка	3
Молочна залоза	1-8
Передміхурова залоза	2

ний гепарин (НФГ). Серед похідних низькомолекулярних гепаринів використовують далтепарин, надропарин, еноксапарин, фрагмін. ГНММ та НФГ здатні зв'язуватися з антитромбіном III і зумовлюють конформаційні зміни у ньому, що спричиняє значне посилення його здатності пригнічувати серинові протеази [7].

Багаточисленні дослідження показали, що первинна профілактика зменшує частоту тромбозів глибоких вен і ТЕЛА. Rasmussen et al. (2005) виявили, що при профілактичному використанні низькомолекулярних гепаринів протягом 4-5 тижнів у післяопераційний період ризик ВТЕУ знижується (відносний ризик 0,44; 95% ДІ 0,28–0,70; $p = 0,0005$) у порівнянні з недовготривалою профілактикою [12]. Hettiarachchi et al. (1999) провели метааналіз клінічних досліджень щодо порівняльної оцінки ГНММ і НФГ. Дослідження показало більш низьку смертність у підгрупі онкологічних хворих, які отримували низькомолекулярні гепарини [11]. В одному з досліджень Levin et al. (1994) показали, що низькі дози антикоагулянту непрямої дії варфарину ефективні для зменшення частоти тромбозів під час хіміотерапії. У дослідженні взяли участь 311 жінок з метастатичним раком молочної залози. Вони отримували 1 мг варфарину протягом 6 тижнів. Частота тромбоутворень зменшилася до 85% [13]. У 2008 році з'явилися результати дослідження J. Heit, в якому було запропоновано лікувальну схему під назвою "міст". Суть лікування полягає у тому, що тим пацієнтам, у яких ризик тромбоемболічних ускладнень сягає більше ніж 3% (в тому числі хворі, яким планується операція з приводу злоякісного новоутворення) за 4-5 днів до операції відміняється варфарин і пацієнт отримує лікування НФГ та ГНММ. Для уникнення кровотечі під час операції останнє введення ГНММ проводиться за 24 години до операції у половинній дозі. Одразу після операції призначається варфарин. Використання варфарину продовжується доти, доки рівень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) не досягне 2,0 од. [2].

Висновки

Проблема тромбоемболічних ускладнень в онкології залишається актуальною. Це "судинний прояв" онкогенезу, що перебігає паралельно з основним захворюванням або клінічно передуює йому. При цьому сама пухлина, хірургічне втручання чи методи лікування лише посилюють цей процес. Корекція системи гемостазу із застосуванням антикоагулянтів на сьогоднішній день є стандартом лікування і профілактики тромбозів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бокарев И.Н. Тромбозы и противотромботическая терапия сегодня [Текст] / И.Н.Бокарев // Клиническая медицина. – 2010. – Т. 88. – № 4. – С.26-30.
2. Ганонг В. Ф. Фізіологія людини [Текст] / Вільям Ф. Ганонг. – Л.: БаК, 2002. – 784 с..
3. Иваненко Л. И. Диагностическая значимость исследования системы гемостаза у онкологических больных [Текст] / Л. И. Иваненко, Г. П. Гладилін, Веретенников // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005 – №4. – С.75-78.
4. Козлова О. Д. Изменение показателей системы гемостаза и риск тромбоэмболических осложнений у больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями [Текст] / О. Д. Козлова // Тромбоз, гемостаз и реология – 2006. – №2(26). – С. 74-79.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [Текст] // Флебология – 2010. – Т. 4. – №2. – С.3-37.
6. Суховериша О.А. Перспективи застосування похідних гепарину у лікуванні хворих на рак легенів [Текст] / О. А. Суховериша // Клінічна хірургія – 2006. – № 2. – С.41-47.
7. Тер-Ованесов М. Д. Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике [Текст] / М. Д. Тер-Ованесов, А. В. Маджуга // Практическая онкология – 2001. – №1. – С.25-32.
8. Donati M. B. Cancer and thrombosis [Text] / M. B. Donati // Haemostasis – 1994. – №24. – P.128-131.
9. Gallus A. S. Prevention of post operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer [Text] / A. S. Gallus // Thromb. Haemostasis – 1997. – Vol.78. – P.126-132.
10. Hettiarachchi R.J. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread / R.J. Hettiarachchi, S.M. Smorenburg, J. Ginsberg, et al. // Thromb. Haemost – 1999. – Vol.82. – P.947-952.
11. Levine M. Doubleblind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer [Text] / M. Levine, J. Hirsh, M. Gent, et al. // Lancet – 1994. – Vol.343. – P.886-889.
12. Lyman G. H. Рекомендації American Society of Clinical Oncology по профілактиці і лікуванню тромбозів вен і тромбоемболій у онкологических больных [Текст] / G. H. Lyman, A. A. Khorana, A. Falanga et al. // Journal of clinical oncology – 2007. – № 34. – С.54-67.
13. Rasmussen E. Extended out-of-hospital low-molecularweight heparin prophylaxis against venous thromboembolism In patients after cancer operations: A meta-analysis [Text] / E. Rasmussen, P. Wille-Jorgensen, L.N. Jorgensen // Thromb.Haemost – 2005.– Vol. 3. – P 175-178.

**ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
В ОНКОЛОГИИ: МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКИ (огляд літератури)**

Дарчик Ю.В.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Резюме. Пациенты с различными типами онкологических заболеваний находятся в особой группе риска из-за возможности образования у них тромбоэмболических осложнений. Решающую роль в патогенезе данной проблемы играют такие факторы, как локализация первичного опухолевого процесса и методы лечения. Выявление больных с большим риском тромбозов вен и тромбоэмболии легочной артерии, а также использование эффективной профилактики с применением антикоагулянтов позитивно влияет на течение заболевания, последствия противоопухолевой терапии и позволяет снизить уровень смертности среди онкобольных.

Ключевые слова: тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), низкомолекулярные гепарины (НМГ), нефракционированный гепарин (НФГ), варфарин.

**THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS
IN PATIENTS WITH CANCER: METHODS
OF PREVENTION AND TREATMENT (review)**

U. Darchyck

*National O.O.Bohomolets Medical University,
Kyiv, Ukraine*

Summary: The patients with different types of oncological malformations are in the risk group due to the possibility of forming tromboembolic complications. The factors, that play the most important role in pathogenesis of this problem are: the location of primary tumor and applied methods of treatment. An early diagnosis of thrombotic complications and appropriate form of therapy using anticoagulants allows to improve patient's condition and reduces mortality rates.

Keywords: thrombosis, pulmonary embolism, low molecular weight heparin, unfractionated heparin, warfarin.