

УДК 616-006:576.385.5:615.277.3

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ТЛІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Єфіменко С.К., Санкін Ю.Ю.,

Васильчук Т.Р., Наконечна С.Я., Смага В.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Шпиленко О.Ф.

Запорізький державний медичний університет

Для хворих на злоякісні новоутворення характерний високий ризик тромботичних ускладнень, які погіршують протипухлинну терапію і зменшують відсоток виживання онкологічних хворих. Ключову роль в патогенезі тромботичних ускладнень у хворих на злоякісні новоутворення відіграють зміни в системі гемостазу, що викликаються як самою пухлиною, так і методами лікування. Низькомолекулярні гепарини є основою специфічної профілактики тромбоемболічних ускладнень в онкологічних хворих. Застосування НМГ до і після операції і на тлі хіміотерапії зменшує активацію внутрішньосудинного згортання крові, знижує частоту венозних тромбозів і запобігає смертельним ТЕЛА, що розширює можливості протипухлинного лікування і підвищує якість життя онкологічних хворих.

Ключові слова: онкологічні хворі, тромботичні ускладнення, низькомолекулярні гепарини.

Постановка проблеми. Для онкологічних хворих характерний високий ризик розвитку тромботичних ускладнень, в тому числі тромбозів глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії. Ці ускладнення погіршують результати лікування і займають одне з провідних місць серед причин смерті хворих на злоякісні новоутворення [1, 2].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У сучасних дослідженнях показано, що онкологічне захворювання підвищує ризик тромбозів глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) в 4-7 разів [3]. Так, на аутопсії ознаки тромбоемболічних ускладнень виявляються у 50% онкологічних пацієнтів; тромбоемболія легеневої артерії була причиною смерті у 15% хворих і у 43% хворих – фоном для інших смертельних ускладнень [4].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Особливістю тромбоемболічних ускладнень у хворих на злоякісні новоутворення є поширені, мігруючі, часто рецидивні тромбози поверхневих або глибоких вен верхніх і нижніх кінцівок. Значно рідше зустрічаються тромбози незвичайної локалізації: мігруючий поверхневий тромбофлебіт, синдром Бадд-Хіарі (тромбоз печінкових вен), тромбоз порталних вен, церебральний мікроемболічний артеріальний тромбоз і артеріальний тромбоз пальців ніг і рук, небактерійний тромбічний ендокардит [5]. При цьому, однорічна виживаність онкологічних хворих в разі розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень (VTE) становить 12% в порівнянні з 36% при відсутності таких ускладнень [5].

Мета статті. Основною метою огляду є узагальнення експериментальних та клінічних досліджень проблем тромбозів і тромбоемболій у хворих на онкологічні захворювання.

Виклад основного матеріалу. Переважними причинами внутрішньосудинного тромбозу, як було показано ще Р. Вірховим (1846-1856 р.) є: пошкодження судинної стінки, підвищена схильність крові до згортання і уповільнення швидкості кровотоку. З цих елементів класичної тріади Вірхова саме гіперкоагуляція,

індукована пухлинними клітинами, є особливо значущим і визначальним фактором у хворих на злоякісні новоутворення.

Причини активації згортання крові у хворих на злоякісні новоутворення різноманітні. Серед них слід відзначити виділення пухлинними клітинами високоактивного тканинного фактора і ракового прокоагулянта (цистеїнова транспептидаза). Муцинозні аденокарциноми секретують продукт, що містить сіалові кислоти, який безпосередньо активує фактор Ха [6, 7, 8]. При злоякісних новоутвореннях часто підвищений вміст деяких прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1, фактори некрозу пухлини, інтерферон-гамма), здатних посилювати експресію тканинного фактора моноцитів. В даний час доведено, що прокоагулянтна активність моноцитів, нейтрофілів, тканинних макрофагів, міофібробластів, відіграють вирішальну роль в активації згортання крові у хворих на злоякісні новоутворення [9].

Поряд з активацією прокоагулянтної ланки, пухлинні клітини або циркулюючі пухлинні мембрани можуть безпосередньо впливати на тромбоцитарну ланку системи гемостазу. Це викликає адгезію та агрегацію тромбоцитів з утворенням пухлинно-тромбоцитарних мікротромбів і мікроемболій, а також адгезивних молекул. Про активацію системи гемостазу у онкологічних хворих свідчить підвищений вміст фрагментів F1 + 2 протромбіну, комплексу тромбін + анти-тромбін (ТАТ), фібринопептиду А, активованого протеїну С, фактора VIII. Активація прокоагулянтних і тромбоцитарних ланок гемостазу веде до появи тромбіну і локальному відкладенню фібрину навколо пухлинних клітин. Це формує матрицю для пухлинного росту і ангиогенезу, а також сприяє розвитку венозного тромбозу і синдрому дисемінованого згортання крові (ДВС). Сучасні дослідження свідчать, що постійна активація згортання крові – не тільки фактор ризику розвитку тромбозу і тромбоемболії легеневої артерії, а й показник агресивності пухлини [10, 11].

Тривала іммобілізація в процесі оперативного втручання і викид тканинного тромбопластину в кровотік додатково значимо активують систему

згортання крові у хворих на злоякісні новоутворення. Аналіз досліджень, опублікованих як частина погоджувальних керівних положень щодо профілактики та лікування венозної тромбоемболічної хвороби під керівництвом Nicolaidas показав, що у 50-60% онкологічних хворих, що піддаються операціям, розвивається тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, що протікає безсимптомно [12]. Серед хворих, які не отримували профілактики тромботичних ускладнень перед операцією, 1-5% померли від післяопераційної тромбоемболії легеневої артерії [13].

На даний час є достатньо повідомлень про збільшення тромбоемболічних ускладнень не тільки при хірургічному лікуванні, але і при використанні різних схем протипухлинної терапії. У великих дослідженнях було показано збільшення ризику венозних тромбоемболічних ускладнень в 2-6 разів у хворих, які отримують хіміотерапію [14]. Щорічне число випадків виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ) в онкологічних пацієнтів, які отримують хіміотерапію, оцінюється в межах 10% [15]. Ризик розвитку ВТЕ може збільшуватися до 15-20% в залежності від класу і комбінації призначуваних хіміотерапевтичних препаратів. Неприятливими з точки зору можливого розвитку тромбозів представляються поєднання цитостатичних агентів з гормональними засобами або імуномодуляторами, а також комбінація протипухлинної хіміотерапії і променевого лікування [16]. Найбільш точно частота ВТЕ під час проведення хіміотерапії була вивчена у хворих на рак молочної залози [17]. Ці дослідження показали, що ризик тромбозу у хворих на рак молочної залози на початкових стадіях за відсутності протипухлинної терапії незначно підвищений. Цей ризик збільшується до 1-2% при призначенні адьювантної хіміотерапії. При поєднанні хіміотерапії і гормональних засобів ризик розвитку ВТЕ становить 5-7%. У хворих з поширеним раком молочної залози при використанні комбінованої хіміотерапії ризик ВТЕ зростає до 18%.

У ряді досліджень, як ретроспективних, так і проспективних, було показано, що включення в хіміотерапевтичний режим платини збільшує ризик ВТЕ до 18%, L-аспарагінази у дорослих – ризик ВТЕ 4-14%, флуороурацилу – 15-17% [18, 19].

Інгібітори ангиогенезу, які застосовують в комбінації з хіміотерапевтичними препаратами для лікування різних видів раку, також пов'язані з високим ризиком артеріальних і венозних тромбоемболічних ускладнень. Сучасні дослідження свідчать, що так звана «таргерна» терапія може викликати навіть більше тромботичних ускладнень, ніж традиційна хіміотерапія [20, 21].

Основними механізмами активації системи гемостазу при проведенні протипухлинного лікування є пошкодження клітин ендотелію судин, пряма активація тромбоцитів, підвищення рівня фактора Віллебранда, зниження фібринолітичної активності, зниження природних антикоагулянтів внаслідок гепатотоксичності, і, нарешті, звільнення прокоагулянтів і цитокінів пухлинними клітинами, пошкодженими цитостатичною терапією. Крім того, застосування імуномодуляторів стимулює викид вторинних цитокінів – ІЛ-6 та ІЛ-1, що посилює гіперкоагуляцію [22].

Таким чином, протипухлинна терапія є незалежним чинником ризику розвитку у хворих венозних і артеріальних тромбоемболічних ускладнень. Тромбоемболічні ускладнення нерідко є причиною зниження ефективності і навіть припинення лікування злоякісної пухлини.

Для профілактики тромботичних ускладнень у хворих на злоякісні новоутворення використовуються дві групи заходів: механічні (фізичні), спрямовані на прискорення венозного кровотоку, і фармакологічні. Механічні способи профілактики тромботичних ускладнень є доповненням до медикаментозних методів; у вигляді монотерапії вони можуть використовуватися тільки в разі, коли застосування антикоагулянтів неможливо через високий ризик кровотечі. З медикаментозних методів профілактики тромботичних ускладнень останнім часом широкого поширення набули низькомолекулярні гепарини (НМГ). Міжнародні рандомізовані дослідження свідчать про більшу ефективність НМГ порівняно з нефракціонованим гепарином (НФГ), що пов'язано з блокуванням переважно Ха фактора згортання крові, тобто, більш виражену антитромботичну дію при низькому ризику геморагічних ускладнень. Завдяки зменшенню молекулярної маси їх молекули, НМГ характеризуються більш передбачуваним антикоагулянтною відповіддю і тривалим терапевтичним ефектом [23]. В даний час впроваджуються в клінічну практику і інші антикоагулянти, зокрема, прямі інгібітори II і X факторів згортання крові для прийому всередину з більш спрямованим вузьким спектром дії. Однак проведена мала кількість досліджень щодо застосування нових оральних антикоагулянтів у онкологічних хворих не дозволяє рекомендувати їх для профілактики і лікування тромботичних ускладнень [24]. В даний час низькомолекулярні гепарини є основою профілактики тромбоемболічних ускладнень в онкологічних хворих.

Під впливом НМГ знижується рівень маркерів внутрішньосудинного згортання крові і тромбоутворення. Низькомолекулярні гепарини сприяють збереженню природних інгібіторів тромбіну і захисту організму від тромбоутворення і підтримують захисну функцію системи.

На даний час залишається відкритим питання про оптимальну тривалість профілактики тромботичних ускладнень після хірургічних втручань. Відомо, що найбільший ризик розвитку післяопераційних венозних тромбозів існує протягом перших двох тижнів після операції. Однак у багатьох дослідженнях показана висока частота розвитку тромбоемболічних ускладнень, включаючи смертельні ТЕЛА, протягом 60 днів після операції. Проспективне дослідження RISTOS встановило, що 40% клінічно значущих тромбоемболічних ускладнень виявлено після 3-х тижнів післяопераційного періоду і 46% з них були смертельні ТЕЛА. У дослідженні ENOXACAN II було показано, що у онкологічних хворих, оперованих на органах черевної порожнини і малого таза, застосування клексану протягом 30 днів післяопераційного періоду на 60% знижує ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень і не збільшує ризик кровотеч [25].

На даний час проведено поодинокі дослідження з первинної профілактики тромботичних

ускладненнь онкологічним хворим, які отримують хіміотерапію. У хворих з раком підшлункової залози, які отримують системну хіміотерапію, застосування НМГ протягом 3 місяців на 87% знижувало ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень (дослідження CONKO-004). В іншому дослідженні було показано, що НМГ на 50% знижує частоту симптоматичних (клінічно значущих) тромботичних ускладнень при порівнянню профілі безпеки [26]. Міжнародні рекомендації не пропонують рутинну профілактику амбулаторним хворим, які отримують протипухлинну терапію, але пропонують індивідуальний

підхід до оцінки ризику. В даний час антитромбічна профілактика рекомендується тільки для хворих з множинною мієломою [27].

Висновки і пропозиції. Таким чином, онкологічні хворі відносяться до групи високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень і потребують профілактики ускладнень адекватними дозами НМГ. Застосування НМГ в онкологічних хворих зменшує активацію внутрішньосудинного згортання крові, знижує частоту венозних тромбозів і запобігає смертельній ТЕЛА, що розширює можливості протипухлинного лікування і підвищує якість життя онкологічних хворих.

Список літератури:

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2011. – V. 9 (Suppl. 1). – P. 316-324.
2. Levine M.N., Rickles F., Kakkar A.K. Thrombosis in cancer patients // *American Society of Clinical Oncology, 38 Annual Meeting, Orlando* – 2002. – May 18-21. – P. 57-60.
3. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism // *The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy* // *Chest*. – 2004. – V. 126 (Suppl.). – P. 338S-400S.
4. Kakkar A.K., Haas S., Walsh D. et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract) // *Thromb. Haemost.* – 2001. – V. 86 (suppl.). – P. 0c1732.
5. Cohen A.T., Nandini B., Wills J.O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? – A focus on cancer patients // *Thromb. Res.* – 2010. – V. 125 (Suppl 2). – P. S21-S29.
6. Amin C., Mackman N., Key N.C. Microparticles and cancer // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2008. – V. 36. – P. 177-83.
7. Simanek R., Vormittag R., Alguet G. et al. A high platelet count independently predicts venous thromboembolism in cancer patients // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – V. 5 (suppl. 2). – P. 493-497.
8. Chand H.S., Ness A., Kisiel W. Identification of a novel human tissue factor splice variant that is upregulated in tumor cells // *Int. J. Cancer* – 2006. – Apr. 1. – V. 118. – P. 1713-20.
9. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2005. – V. 2. – P. 356-63.
10. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis // *Pathophysiology. Haemost. Thromb.* – 2007. – V. 36. – P. 122-430.
11. Magnus N., D'Asti E., Meehan B., et al. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer // *Thrombosis Research*. – 2014. – V. 133 (Suppl. 2). – P. S1-S9.
12. Agnelii G., Bergqvist D., Cohen A. et al. Randomized double – blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high risk abdominal surgery: the PEGASUS Study (abstract) // *Blood*. – 2003. – V. 102. – P. 15-18.
13. Connolly G.C., Khorana A.A. Emerging risk stratification approaches to cancer – associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score // *Thrombosis Research*. – 2010. – V. 125 (Suppl. 2). – P. S1-S8.
14. Bloom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindier M.J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – V. 4. – P. 529-35.
15. Otten H.M., Mathijssen J., Ten C.H. et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon // *Arch. Inter. Med.* – 2004. – V. 164. – P. 190-4.
16. Agnelii G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer // *Thrombosis Research*. – 2010. – V. 125 (Suppl. 2). – P. S17-S20.
17. Levine M.N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy // *Thromb. Haemost.* – 1997. – 78. – 133 – 6.
18. Kroger K., Weiland D., Ose C. et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients // *Ann. Oncol.* – 2006. – 17. – 297 – 303.
19. Gugliotta L., Mazzucconi M., Leone G. et al. Incidence of thrombotic complication in adult patients with acute lymphoblastic leucemia receiving L – asparaginase during induction therapy // *Eur. J. Haematol.* – 1992. – 49. – 63-66.
20. Cavo M., Zamagni E., Cellini C. et al. Deep – vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first – line thalidomide – dexamethasone therapy // *Blood*. – 2002. – 100. – 2272 – 3.
21. Khorana A., McCrae K. Risk stratification strategies for cancer associated thrombosis: an update // *Thromb. Res.* – 2014. – V. 133 (Suppl. 2). – P. S35-S38.
22. Cohen A.T., Nandini B., Wills J.O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand – A focus on cancer patients // *Thrombosis Research*. – 2010. – V. 125 (Suppl 2). – P. S21-S29.
23. Becker R.C., Fintel D.J., Green D. *Antithrombotic therapy*. – 2th ed. Americal publishing company. – 2002. – 352 p.
24. Lee Y., Carrier M. Treatment of cancer – associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants // *Thrombosis Research*. – 2014. – V. 133 (Suppl. 2). – S. 167-171.
25. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer // *Thromb Res.* – 2010. – V. 125 (Suppl. 2). – P. S8-S11.
26. Agnelii G., Gussoni G., Bianchini C. et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo – controlled, double – blind study // *Lancet*. – 2009. – 10. – 943 – 9.
27. Kuderer N., Lyman G. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // *Thrombosis Research*. – 2014. – V. 133 (Suppl. 2). – S. 122-S127.

Ефименко С.К., Санкин Ю.Ю.,

Васильчук Т.Р., Наконечная С.Я., Смага В.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Шпыленко О.Ф.

Запорожский государственный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ФОНЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аннотация

Для больных злокачественными новообразованиями характерен высокий риск развития тромботических осложнений, которые осложняют противоопухолевое лечение и ухудшают выживаемость онкологических больных. Основную роль в патогенезе тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями играют изменения в системе гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения. Низкомолекулярные гепарины являются основой специфической профилактики тромбозов и тромботических осложнений у онкологических больных. Применение низкомолекулярных гепаринов до и после операции и на фоне химиотерапии уменьшает активацию внутри-сосудистого свертывания крови, снижает частоту венозных тромбозов и предотвращает смертельные ТЭЛА, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкологических больных.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины

Yefimenko S.K., Sankin Y.Y.,

Vasylychuk T.R., Nakonechna S.Y., Smaha V.V.

Bogomolets National Medical University

Shpylenko O.F.

Zaporozhye State Medical University

PECULIARITIES OF THE PATHOGENESIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS AT THE BACKGROUND OF ONCOLOGICAL DISEASES

Summary

Patients with malignant disease often develop thromboembolic complications, and the incidence of thrombosis complicates anti-cancer therapy and affects survival rates. The main role in pathogenesis of thrombotic complication in cancer patients is changes in the hemostatic system caused by the tumor itself as well as methods of treatment. Low molecular weight heparins are the basis of specific prevention of thromboembolic complications in oncological patients. The use of LMWH therapy before and after operation (7-20 days) and together with antitumor therapy reduces activation intravascular coagulation of blood, lower frequency VTE. It is expand capacity officinal therapy and quality of life of the patients.

Keywords: oncological patients, thrombosis, LMWH.