

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА И ИХ ПРОФИЛАКТИКА У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

О.В. Сомонова, доктор медицинских наук,
А.В. Маджуга, кандидат медицинских наук, **А.Л. Елизарова**, кандидат медицинских наук
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН
E-mail: somonova@mail.ru

Пациенты со злокачественными новообразованиями подвержены высокому риску венозной и артериальной тромбоэмболической болезни, а возникновение тромбоза осложняет лечение и ухудшает показатели выживаемости. Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений у онкологических больных играют изменения системы гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения. Применение низкомолекулярных гепаринов (клексана и фраксипарина) до операции и в послеоперационном периоде (7–20 дней) снижает активацию прокоагулянтного (удлинение активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), снижение протромбиновой активности и концентрации фибриногена) и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, фактора Виллебранда, способствует сохранению естественных ингибиторов тромбина и поддерживает защитную функцию фибринолитической системы. В группе пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата, не получавших медикаментозной профилактики, тромботические осложнения развились в 13% случаев, в группе больных, получавших клексан, — в 2%. В группе онкогинекологических больных, не получавших медикаментозной профилактики, тромботические осложнения развились в 13% случаев, в группе получавших фраксипарин — в 6% и среди получавших клексан — в 5% случаев.

Ключевые слова: онкологические больные, система гемостаза, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины

ABNORMALITIES OF HEMOSTASIS AND THEIR PREVENTION IN CANCER PATIENTS

O.V. Somonova, A.V. Madzhuga, A.L. Elizarova

Federal State Budgetary Institution «The N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication associated with increased mortality in cancer patients. The basic role in pathogenesis of thrombotic complication in cancer patients is played by changes in the hemostatic system caused by the tumor itself as well as methods of treatment. The use of LMWH preparations before and after operation (7–20 days) reduces the activation of pro-coagulation (prolongation of APTT, decrease in prothrombin activity and of fibrinogen concentration) and platelet links of hemostatic system, the level of intravascular coagulation markers (D-dimers, fibrin monomers soluble complex) and von Willebrand factor. The LMWH preparations conduce preservation of natural inhibitors of thrombin (antithrombin III, protein C), maintain the defensive role of fibrinolysis. In patients with tumors of the musculoskeletal system VTE developed in 13% of cases in control group versus 2% of cases in group, receiving enoxaparin sodium thromboprophylaxis. In gynecological cancer patients VTE developed in 13% of cases in control group versus 6% of cases in group, receiving nadroparin thromboprophylaxis, and 5% of cases in group, receiving enoxaparin sodium thromboprophylaxis.

Key words: cancer patients, hemostasis, thrombosis, LMWH

Больные, страдающие злокачественными новообразованиями, подвержены высокому риску венозной и артериальной тромбоэмболической болезни, а возникновение тромбоза осложняет лечение и ухудшает показатели выживаемости [1, 9]. Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений у онкологических больных играют изменения системы гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения — хирургическим, химиотерапевтическим, гормональным [11].

В современных исследованиях показано, что у больных активация системы гемостаза обусловлена поступлением в кровоток из опухолевых клеток вы-

сокоактивного тканевого фактора, образующего комплекс с фактором VIIa, и специфического ракового прокоагулянта, которые запускают процесс внутрисосудистого свертывания крови. Кроме того, различные цитокины, и главным образом фактор некроза опухоли и интерлейкин-1, путем сложных взаимодействий с тканевым фактором, тромбомодулином существенно повышают прокоагулянтную и снижают антикоагулянтную и фибринолитическую активность сосудистых эндотелиальных клеток, усиливают экспрессию тканевого фактора моноцитов [3, 4, 10].

Наряду с активацией прокоагулянтного звена опухолевые клетки могут непосредственно воздей-

ствовать на тромбоцитарное звено системы гемостаза, вызывая агрегацию тромбоцитов и образование опухолево-тромбоцитарных микроэмболов. Об активации системы гемостаза у онкологических больных свидетельствует повышенное содержание фибриногена, фрагментов F1+2 протромбина, комплексов тромбин – антитромбин, плазмин – антиплазмин [2, 5]. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток, который, с одной стороны, формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а с другой – способствует образованию венозного тромбоза и развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [4, 10, 1].

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, поскольку система свертывания крови оказывается активированной во время операции и после нее. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромбоэмболической болезни под руководством А.Н. Nicolaidas, показал, что у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [3, 8].

Для профилактики указанных осложнений патогенетически обосновано применение гепарина и его низкомолекулярных форм (НМГ): клексана, фраксипарина, фрагмина [6, 7].

Цель настоящей работы – исследование влияния НМГ на систему гемостаза и частоту тромбоцитарных осложнений у онкологических больных, подвергшихся оперативному лечению.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 400 больных (80 больных с опухолями опорно-двигательного аппарата и 320 онкогинекологических пациенток), находившихся на лечении в ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. Возраст больных опухолями опорно-двигательного аппарата (мужчин было 45, женщин – 35) колебался от 16 до 77 лет. Среди обследованных преобладали пациенты с III–IV стадией заболевания – 54 (68%) больных. Возраст онкогинекологических больных колебался от 15 до 89 лет (средний возраст – 54,9 года). Среди онкогинекологических больных I и II стадии опухолевого процесса выявлены у 217 (68%), III и IV стадии – у 103 (32%) пациенток. Для оценки влияния НМГ на систему гемостаза и частоту тромбоцитарных осложнений больные с опухолями опорно-двигательного аппарата были разделены на 2 группы: больные 1-й группы (n=50) получали 40 мг эноксапарина натрия (клексана) за 12 ч до операции и в течение 7–20 дней после вмешательства; больные 2-й группы (n=30) не получали медикаментозной профи-

лактики тромбоцитарных осложнений (контрольная группа). Онкогинекологические больные были разделены на 3 группы: 1-я – 130 больных, не получавших медикаментозной профилактики тромбоцитарных осложнений (контрольная группа); 2-я группа – 145 пациентов, получавших 0,3 мл надропарина кальция (фраксипарин) за 12 ч до операции и в течение 7–10 дней после нее; 3-я группа – 45 больных, получавших 40 мг эноксапарина натрия (клексан) за 12 ч до операции и в течение 7–10 дней после нее.

Состояние системы гемостаза оценивали по 12 показателям. На автоматическом анализаторе «STA-R Evolution» определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антиромбина III, протеина С, плазминогена, α_2 -антиплазмина, концентрацию Д-димера, фактора Виллебранда, анти-Ха-активность. Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре «Chrono-log» (США). Концентрацию растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) определяли с помощью этанолового теста и ортофенантролиновой пробы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении исходного состояния системы гемостаза у онкологических больных установлено достоверное укорочение показателя и увеличение концентрации фибриногена в 1,4 раза, что свидетельствует об активации прокоагулянтного звена свертывающей системы крови (рис. 1). У онкологических больных отмечено усиление функциональной активности тромбоцитов в виде повышения степени агрегации (в 1,2 раза).

Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза ведет к появлению тромбина, повышенному отложению фибрина с последующим лизисом образовавшегося фибрина, о чем свидетельствует увеличение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови. У онкологических больных содержание РКМФ по данным ортофенантролиновой пробы было повышено в 3,8–4,5 раза (рис. 2), положительный этаноловый тест обнаружен у 66–69% больных, концентрация Д-димера увеличена в 2,8–4,0 раза. При изучении фактора Виллебранда у онкологических больных установлено повышение уровня исследуемого фактора в 2 раза.

В ответ на усиленное внутрисосудистое свертывание крови происходит расходование естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз: у онкологических больных выявлено снижение уровня антиромбина III и протеина С (в 1,4 раза) по сравнению с показателями у здоровых людей. При изучении компонентов фибринолиза было установлено, что содержание плазминогена и α_2 -антиплазмина у пациентов со злокачественными новообразованиями и у здоровых людей не различалось, что указывает на сохранение защитной фибринолитической ак-

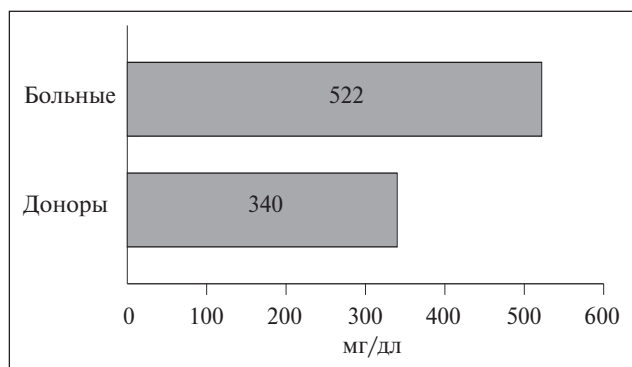


Рис. 1. Концентрация фибриногена у онкогинекологических больных до операции

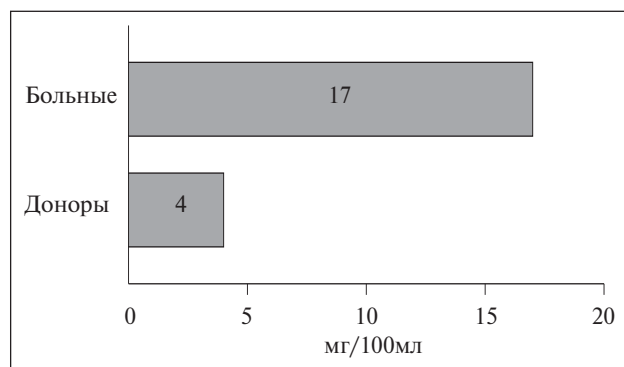


Рис. 2. РКМФ у пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата до операции

тивности плазмы. Следовательно, у онкологических больных, поступающих на лечение, имеется гиперкоагуляция с признаками хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Исследование системы гемостаза в период операции и после нее показало, что хирургическое вмешательство вызывает активацию как прокоагулянтного, так и тромбоцитарного звена гемостаза. У больных контрольной группы, не получавших профилактическую терапию, наблюдались укорочение АЧТВ, повышение активности факторов протромбинового комплекса (с 3–4-х суток) и резкое нарастание концентрации фибриногена. На 5–6-е сутки после операции концентрация фибриногена увеличивалась в 1,5–2 раза (785–999 мг/дл) и оставалась высокой на протяжении всего периода наблюдения (табл. 1).

При исследовании функциональной активности тромбоцитов у больных контрольной группы установлено повышение степени агрегации тромбоцитов в послеоперационном периоде (5–10-е сутки).

Выявлено снижение уровня антитромбина III (в 1,3 раза на 3–6-е сутки после операции) и протеина С в послеоперационном периоде у больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии (см. табл. 1).

Под влиянием хирургического вмешательства наблюдалось дальнейшее нарастание маркеров внутрисосудистого свертывания крови. По данным ортофенантролиновой пробы концентрация РКМФ значительно увеличилась к 3–8-м суткам (28 мг/100 мл) и оставалась высокой до 18–20-го дня после операции у пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата. Концентрация D-димера у онкогинекологических больных увеличивалась к 9–10-м суткам в 2 раза. У больных этой группы на 5–7-е сутки после операции концентрация фактора Виллебранда возросла в 1,7 раза по сравнению с исходным уровнем и в 3,5 раза – по сравнению с контролем. Фибринолитическая активность в послеоперационном периоде резко понижалась.

Применение НМГ (фраксипарина и клексана) до операции и в послеоперационном периоде (7–20 дней) у пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата и онкогинекологических пациенток существенно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, что связано с выраженной анти-Ха-активностью НМГ и высвобождением ингибитора пути тканевого фактора, который тормозит комплекс тканевой фактор – фактор VIIa, запускающий свертывание крови. Отмечены удлинение АЧТВ и

Таблица 1

**ВЛИЯНИЕ КЛЕКСАНА НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА
У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА**

Показатель	Группа больных	До операции	Сутки после операции			
			2-е	5–6-е	9–10-е	15–16-е
Протромбиновая активность по Quick, %	Клексан	90±2,4	80±2,4*	69±3,3*,**	74±3,6*,**	87±2,6**
	Контроль	91±2,3	94±2,3	99±2,9*	102±2,8*	95±2,9
Концентрация фибриногена, мг/дл	Клексан	494±9,0	579±10,1*,**	697±17,0*,**	645±11,0*,**	610±12,0*
	Контроль	481±12,0	620±12,0*	999±16,0*	840±16,0*	643±12,0*
Антитромбин III, %	Клексан	81±1,9	76±2,1**	76±2,1**	78±1,8**	80±1,7**
	Контроль	82±2,1	68±2,4*	63±1,6*	67±2,2*	72±1,7*

Примечание: * Различия достоверны по сравнению с дооперационным периодом, ** – с контролем (здесь и в табл. 2).

ВЛИЯНИЕ НМГ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Показатель	Группа больных	До операции	Сутки после операции			
			2-е	3–4-е	7–8-е	9–10-е
Плазминоген, %	Контрольная	83±2,1	65±2,7*	67±3,0*	78±2,8*	71±2,8*
	Фраксипарин	83±1,9	92±2,5*,**	83±2,8**	104±3,2*,**	101±3,4*,**
	Клексан	85±2,1	90±2,5**	88±2,8**	105±2,7*,**	110±3,2*,**
	Клексан	16±0,9	14±0,9**	18±0,8**	18±0,9**	20±1,2*,**
D-димер, нг/мл	Контроль	1,5±0,2	2,2±0,3*	2,8±0,4*	3,1±0,4*	3,0±0,5*
	Фраксипарин	1,4±0,2	1,7±0,3	1,8±0,4**	1,9±0,9**	1,7±1,2**
	Клексан	1,4±0,2	1,4±0,3**	1,2±0,5**	1,4±0,6**	1,2±0,9**
Фактор Виллебранда, %	Контроль	230±8,0	365±16,0*	380±11,0*	350±10,0*	348±12,0*
	Фраксипарин	228±7,0	179±12,0*,**	250±14,0**	240±18,0**	198±16,0**
	Клексан	236±8,0	210±14,0**	225±16,0**	220±14,0**	164±18,0*,**

снижение активности факторов протромбинового комплекса со 2–4-х суток послеоперационного периода. Следует отметить, что удлинение АЧТВ было умеренным и не выходило за рамки значений, характерных для доноров (38–40 с), что свидетельствовало о безопасности применения НМГ. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у больных, получавших НМГ, достоверно нарастала медленнее (580–697 мг/дл на 5–6-е сутки после операции), чем у больных контрольной группы, что указывает на умеренное фибринообразование.

Под влиянием НМГ снижался уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, а также уровень фактора Виллебранда (табл. 2).

НМГ способствуют сохранению естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования: содержание антитромбина III практически не отличалось от исходных показателей; активность протеина С постепенно восстанавливалась, повышаясь до 134% к 15–16-м суткам после операции у пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата.

НМГ поддерживают защитную функцию фибринолитической системы. У больных, получавших клексан и фраксипарин, уровень плазминогена снижался в меньшей степени (в 1,7 раза по сравнению с исходным), достоверно отличаясь от такового в контрольной группе (в 2,4 раза по сравнению с исходным) (см. табл. 2).

Об эффективности НМГ свидетельствуют и клинические данные. У пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата, не получавших медикаментозной профилактики, частота осложнений составила 4 (13%) случая, а среди получавших клексан – 1 (2%) случай. В группе онкогинекологических больных, не получавших медикаментозной профилактики (1-я группа), частота осложнений составила 17 (13%), а среди получавших фраксипарин (2-я группа) – 9 (6%) и среди получавших клексан (3-я группа) – 2 (5%).

Таким образом, профилактическое применение фраксипарина и клексана до операции и в послеоперационном периоде (7–20 дней) у онкологических больных уменьшает активацию внутрисосудистого свертывания крови, снижает частоту венозных тромбозов, что расширяет возможности лечения и повышает качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer // *J. Thromb. Haemost.* – 2011; 9 (1): 316–24.
2. Amin C., Mackman N., Key N. Microparticles and cancer // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2008; 36: 177–83.
3. Arcelus J. Recognizing the risk of VTE in surgical patients // *Int. Surg. Thromb. Meeting «Optimizing VTE Management in surgical patients»* (abstract). Greece. – 2007.
4. Buller H., van Doornaal F., van Sluis G. et al. Cancer and thrombosis: from molecular mechanism to clinical presentations // *J. Thromb. Haemost.* – 2007; 5 (1): 246–54.
5. Cohen A., Nandini B., Wills J. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? – A focus on cancer patients // *Thrombosis Research.* – 2010; 125 (2): 21–9.
6. Connolly G., Khorana A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score // *Thrombosis Research.* – 2010; 125 (2): 1–8.
7. Kuderer N., Khorana A., Lyman G. et al. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications // *Cancer.* – 2007; 110: 1149–61.
8. Levine M., Lee A., Kakkar A. Thrombosis and cancer // *American Society of Clinical Oncology* (41 Annual Meeting, 2005, May 13–17). – 2005. – P. 748–57.
9. Nicolai A. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence // *Int. Angiol.* – 2006; 25: 101–61.
10. Petralia G., Lemoine N., Kakkar A. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2005; 2: 356–63.
11. Ten C., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2007; 36: 122–30.

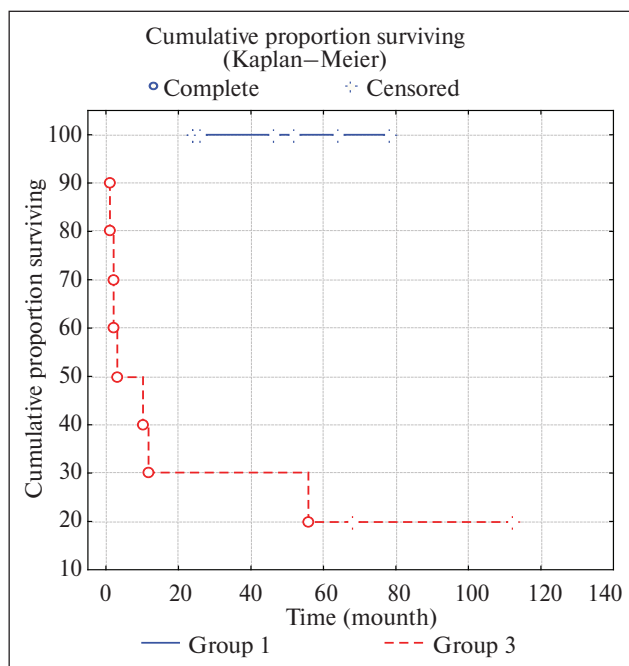


Figure 6. Patients with primary lymphoma of bone have better overall survival, if the expression of p53 is negative

In our study we have used a limited number of antibodies that did not allow us to fully investigate the possible relationship of bone lymphomas to specific stages of B-cell differentiation. The majority of tumors 13/21 (62%) were bcl-6 positive, that is usually associated with a signature of germinal center stage of B-cell differentiation, and 11/21 (52%) of cases coexpressed CD10. The combination of positive CD10 and bcl-6 markers is currently widely accepted as an immunophenotypic signature for germinal center (GC) – like phenotype. The absence of both markers, 8/21 (37%) of cases, were interpreted as indicative of a post germinal center phenotype. The coexpression of MUM-1 and bcl-6, that is exclusive in normal GC B-cells, has been reported in 6/21 (29%) of the cases and possibly suggests a late stage of GC differentiation for those MUM1+ cases. Almost half of the cases had a non-GC phenotypic signature, but true plasmacytic differentiation with membranous CD138 staining was not seen.

REFERENCES

1. Поддубная И.В., Семенова А.А., Пробатова Н.А. Анапластическая крупноклеточная лимфома. – М.: Медиа Медика, 2009. – 124 с.
2. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 216 с.
3. Abramson J.S., Shipp M.A. Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach // *Blood*. – 2005; 106: 1164–74.
4. Bhagavathi M.D., Kai Fu. Primary bone lymphoma // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2009; 133: 1868–71.
5. Gascoyne R.D. Emerging prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma // *Curr. Opin. Oncol.* – 2004; 16: 436–41.
6. Hernandez-Ilizaliturri J.F., Deeb G., Zinzani P.L., Pileri S.A., Malik F., Macon W.R., Goy A., Witzig T.E., Czuczman M.S. Higher Response to Lenalidomide in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Nongermlinal Center B-Cell-Like Than in Germinal Center B-Cell-Like Phenotype // *Cancer*. – 2011; 117: 5058–66.
7. Huebner-Chan D., Fernandes B., Yang G., Lim M. An Immunophenotypic and Molecular Study of Primary Large B-Cell Lymphoma of Bone // *Mod. Pathol.* – 2001; 14 (10): 1000–7.
8. Krishnan A., Shirkhoda A., Tehranzadeh J., Armin A., Irwin R., Les K. Primary Bone Lymphoma: Radiographic-MR Imaging Correlation // *RG*. – 2003; 23: 1371–87.
9. Lewis V.O., Orimus G., Anastasi J., Doherty D., Montag A.G., Peabody T.D., Simon M.A. Oncologic outcomes of primary lymphoma of bone in adults // *Clin. Orthop.* – 2003; 415: 90–7.
10. Liu Y.Y., Leboeuf C., Shi J.Y. et al. Rituximab plus CHOP overcomes PDRM1-associated resistance to chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma // *Blood*. – 2007; 110: 330–44.
11. Lossos I.S., Morgansztern D. Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma // *J Clin Oncol* – 2006; 24: 995–1007.
12. Ostrowski M., Unni K., Banks P. et al. Malignant lymphoma of bone // *Cancer*. – 1986; 58: 2646–55.
13. Parker F., Jackson H. Primary reticulum-cell sarcoma of bone // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1939; 68: 45–53.
14. Hans C.P., Welsenburger D.D., Randy D., Gascoyne R.D., Delabie J., Ott G., Muller-Hermelink K.H., Campo E., Braziel R.M., Jaffe E.S., Pan Z., Farinha P., Smith L.M., Falini B., Banham A.H., Rosenwald A., Staudt L.M., Connors J.M., Armitage J.O., Chan W.C. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray // *Blood*. – 2004; 103 (1): 275–82.
15. Gisselbrecht Ch. TP53 mutations and rituximab-CHOP // *Blood*. – 2012; 120: 3867–9.

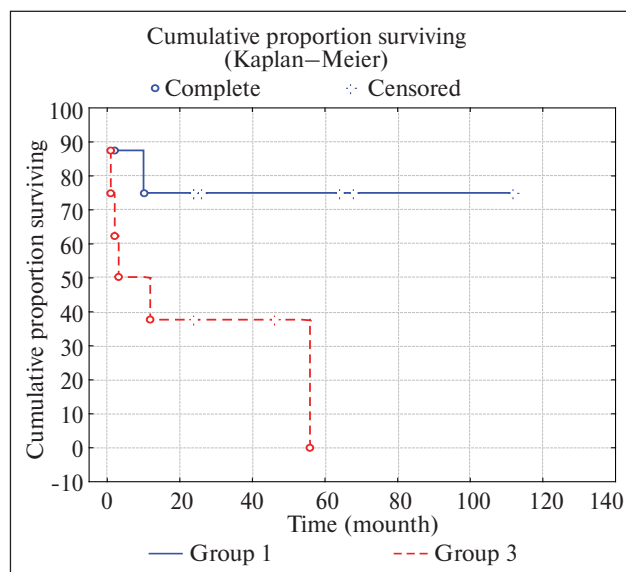


Figure 7. Patients with primary diffuse large B-cell lymphoma of bone, germinal center B-cell-like immunophenotype have better prognosis (group 1), than patients with primary diffuse large B-cell lymphoma non germinal center B-cell-like (group 3) immunophenotype

Several clinical studies indicate that patients with primary bone lymphomas have a favorable prognosis [3, 5]. In our series only 2 patients with centroblastic, or centroblastic with multilobated nuclei variants of primary bone lymphoma died within 10 months after the diagnosis. Primary bone lymphomas are a very rare disease, and based on a small number of cases, variability of criteria that have been used for histologic subclassification and the variability in treatment modalities, we have not been able to clearly identify and accept the prognostic factors [15]. Overall, the outcome in CD10 and bcl-6 positive cases after combined modality therapy was better, than in other groups of the patients. Most tumors showed neither morphologic nor phenotypic evidence for plasmacytic differentiation, suggesting a biologic difference from plasma cell tumors of bone. The expression of CD10 was associated with improved survival.