



© А. Д. Макацария, А. В. Воробьев,
Л. Г. Карапетян, А. Г. Солопова

ТРОМБОФИЛИЯ И ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета
Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

УДК:616-006.6:616.151.5-084

■ В клинической лекции приводятся современные представления о патогенезе тромботических осложнений у онкологических больных. При этом также рассматривается риск ятрогенной тромбофилии в условиях лучевой, химио- и гормональной терапии. Дается научное обоснование необходимости противотромботической профилактики низкомолекулярными гепаринами.

■ **Ключевые слова:** патогенез тромботических осложнений; онкологические больные; профилактика тромбозов; нарушения гемостаза; низкомолекулярный гепарин; нефракционированный гепарин.

Несмотря на то, что тромбофилия представляет собой значительную проблему у пациентов со злокачественными новообразованиями, до последнего времени изучением претромботического (гиперкоагуляционного) состояния при раке в значительной степени пренебрегали или давали только феноменологический подход к проблеме. Отчасти это связано с традиционным подходом к лечению злокачественных опухолей, который заключается в том, что максимум внимания уделяется лечению основного заболевания (то есть хирургическому вмешательству) и борьбой с метастазами (то есть лучевой, химио- и гормонотерапии), но не процессом метастазирования. При этом борьба с осложнениями, в частности тромботическими, отходит на второй план, а профилактика этих осложнений чаще всего не проводится вообще. Таким образом, полностью упускается из виду взаимовлияние как опухолевой ткани на систему гемостаза, так и свертывающей системы на рост и распространение новообразования.

По современным представлениям, тромбозы вен и артерий, тромбоэмболии, хронический синдром диссеминированного или локального внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) являются грозными осложнениями у онкологических больных [2, 13, 14]. Клинически венозный тромбоз и рак имеют два основных проявления: с одной стороны тромбоз может быть единственным клиническим симптомом скрыто протекающего рака, с другой — у пациентов с выявленным раком на всех стадиях заболевания может развиваться тромбоз. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что у больных онкологическими заболеваниями тромбозы и тромбоэмболии возникают значительно чаще, о чем свидетельствуют современные многоцентровые исследования [2, 21].

Актуальность проблемы тромбогеморрагических осложнений у онкологических больных способствует поиску новых способов эффективной диагностики тромбофилических состояний и методов профилактики этих осложнений с целью снижения преждевременной смертности этих тяжелых больных. Несмотря на неуклонный рост интереса к исследованию системы гемостаза при различных физиологических и патологических состояниях, что обусловлено высокой частотой тромботических осложнений, остаются малоизученными проблемы изменения системы гемостаза при различных новообразованиях.

Клинически венозный тромбоз и рак имеют два основных проявления: с одной стороны тромбоз может быть единственным клиническим симптомом скрыто протекаю-

щего рака, с другой — у пациентов с выявленным раком на всех стадиях заболевания может развиваться тромбоз. В клинической онкологии тромботические осложнения относятся к наиболее часто встречающимся паранеопластическим синдромам и проявляются артериальными и венозными тромботическими окклюзиями, мигрирующим тромбозом, эмболией легочной артерии, небактериальным тромбозом, парадоксальными кровотечениями, тромботической микроангиопатией [1, 21].

Злокачественные новообразования являются фактором риска развития тромботических осложнений и наоборот. Однако не у всех раковых пациентов развиваются тромботические осложнения. На фоне злокачественного новообразования тромботические осложнения, такие как тромбоз глубоких вен или тромбоз легочной артерии, часто протекают бессимптомно, однако являются грозными осложнениями.

В США регистрируется порядка 200 000 новых случаев тромботических осложнений в год, приблизительно 50 000 (25%) умирают на первой неделе, однако только 12% смертей происходит, пока пациент еще находится в клинике [21]. Таким образом, показатели внутрибольничной смерти никоим образом не соотносятся с реальными показателями смертности пациентов со злокачественными новообразованиями и тромботическими осложнениями. То есть создается некий парадокс, особенно важный для отечественной медицины, при котором врачи-онкологи должны проводить профилактику тромботических осложнений в стационарах, как до операции, так и после. Это, несомненно, увеличивает риск развития геморрагических осложнений на операционном этапе, но практически не отражается на послеоперационной летальности больных в хирургическом стационаре. В то время как в позднем послеоперационном периоде летальность снижается в 2–2,5 раза, что никак не отражается на внутрибольничной статистике [1].

Немаловажным аспектом является также частота рецидива тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями. Причем рецидив тромбоза происходит на фоне интенсивной противотромботической терапии и, как правило, носит фатальный характер.

Можно выделить три категории факторов риска развития тромбофилии у больных злокачественными новообразованиями. Первую категорию такого рода факторов мы обозначаем как «специфические опухоль-зависимые», вторую — как «общепатологические факторы риска», третью — как «терапия-зависимые» факторы риска.

Патогенез тромбофилии у онкологических пациентов включает факторы, связанные с ответом на опухоль (воспаление, острофазовая реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения), а также специфические факторы, обусловленные самими опухолевыми клетками и связанными с опухолью макрофагами. А именно: прокоагулянтная и фибринолитическая активность раковых клеток, их взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами и эндотелием, неоангиогенез, лечебные мероприятия (химиотерапия, гормонотерапия). Опухолевые клетки активируют коагуляционную систему или систему фибринолиза, создавая условия для дальнейшего своего распространения, стимуляции ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что в свою очередь способствует метастазированию [2, 9, 14].

Большое значение имеет сочетание с генетическими формами тромбофилии и циркулирующей АФА, чаще всего выявляются: мутация FV Leiden, гипергомоцистеинемия (*MTHFR* C677T), полиморфизм *PAI-1* G4/G5, полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов, дефицит АТ III [2]. В настоящий момент недостаточно данных как о частоте генетических форм тромбофилии у онкологических больных, так и о клинических проявлениях при их наличии. Из наших наблюдений можно сделать вывод, что наличие генетической тромбофилии, особенно мутации *MTHFR* может быть серьезным фактором, провоцирующим клинически выраженные тромботические осложнения, а особенно скрытые тромбозы, которые выявляются как патологоанатомические находки в 3–4 раза чаще [1, 2]. Вне всякого сомнения, при наличии генетических форм тромбофилии патогенез тромботических осложнений обусловлен в основном истощением противосвертывающей системы. На основании данных других авторов и собственных наблюдений, мы можем рекомендовать при наличии мутации *MTHFR* включение в терапевтическую схему фолиевой кислоты и витаминов группы В. А также при наличии мультигенных форм тромбофилии мы можем рекомендовать перманентную антикоагулянтную терапию под контролем маркеров тромбофилии: D-димера, ТАТ и PF4 [1, 2, 4].

Наличие тромбофилии, которая является абсолютным показанием к проведению противотромботической профилактики при выполнении оперативного вмешательства, позволила обосновать проведение профилактики тромботических осложнений всем пациенткам с тромбозами в анамнезе в случае выполнения онкогинекологической операции [4].

Наличие злокачественного новообразования является постоянным фактором риска редицирующего тромбоза, не говоря уже о других тромботических осложнениях. Обнаружено, что факторами риска по тромботическим осложнениям являются возраст более 60 лет, повышенный вес, тромботические осложнения в анамнезе. Различные режимы терапии, безусловно, оказывают влияние на частоту тромботических осложнений. Оперативное вмешательство и последующая иммобилизация, химиотерапия, лучевая терапия, постановка венозного катетера увеличивают риск развития тромботических осложнений [2, 7, 12, 16, 19].

Крайне важным в патогенезе тромбофилии при злокачественных новообразованиях является ятрогенное влияние гормональной терапии, а также химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований. Применяемые агрессивные методы лечения опухолей оказывают разнообразное влияние на систему гемостаза. На сегодня нет никаких сомнений, что химио-, лучевая и гормональная терапия способствует поддержанию и усилению тромбофилического состояния и соответственно возникновению тромбогеморрагических осложнений [3, 6, 13, 26]. Однако патогенез такого рода ятрогенной тромбофилии до конца не ясен, что связано с тем, что в формирование тромбофилического состояния вовлечено значительное число факторов: начиная от хирургического этапа лечения и связанной с этим иммобилизации и заканчивая наличием венозного катетера, который устанавливается на длительный срок [19].

Безусловно, вопросы механизмов тромбогенных эффектов химиотерапевтических препаратов требуют дальнейшего изучения. Однако особо следует отметить, что выявить каузальную роль и оценить степень риска для каждого отдельного препарата — довольно сложная задача, поскольку при этом одновременно присутствуют множественные «компрометирующие» исследование факторы, включая возраст, тип и стадию распространения опухоли, одновременное применение нескольких химиопрепаратов.

Оперативное лечение является основным для большинства онкологических больных, причем, соблюдая принцип максимальной радикальности операции, пациенты переносят значительные вмешательства, кроме того, требующие еще и длительной иммобилизации в послеоперационном периоде, что ведет к увеличению частоты тромботических осложнений. По нашим данным, до оперативного вмешательства доля субкомпенсированного ДВС-синдрома в зависимости от локализации и степени распространенности опу-

холи составляет 18,5–50%. После оперативного вмешательства доля субкомпенсированного ДВС-синдрома значительно возрастает, также обнаруживаются признаки декомпенсированного ДВС-синдрома, доля таких пациенток 52–75% [2, 4].

Активная химиотерапия — независимый фактор риска возникновения тромботических осложнений у раковых пациентов. Лучевая терапия также увеличивает риск тромботических осложнений. К тому же для проведения полихимиотерапии, как правило, возникает необходимость катетеризации периферических или центральных вен. Было описано, что при постановке подключичного катетера тромботические осложнения выявляются в 0,3–14%, при постановке периферических катетеров процент значительно увеличивается до 4,5–26% [19].

По нашим данным, при проведении химио- и лучевой терапии признаки тромбофилии и ДВС-синдрома обнаружены у 90% пациенток. Во время проведения курсов у 8% отмечено развитие тромбогеморрагических осложнений. Обнаружено, что у 19% пациенток с раком тела матки и шейки матки при проведении лучевой терапии концентрация комплексов ТАТ, Д-димера, F1+2 значительно выше нормальных значений и не имеет тенденции к спонтанной нормализации без специфической антикоагулянтной терапии (низкомолекулярный гепарин — «Фраксипарин»). У 15,6% обнаружена коагулопатия потребления во время курсов лучевой терапии [3, 26].

Таким образом, приведенные данные эпидемиологических исследований позволяют утверждать, что на всех этапах ведения пациентов со злокачественными новообразованиями необходимо проводить контроль и специфическую профилактику тромботических осложнений. С другой стороны, выявленные тромботические осложнения могут явиться первым проявлением скрытого злокачественного процесса.

Механизмы запуска свертывания крови у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями включают общие факторы, связанные с ответом хозяина на опухоль (воспаление, острофазовая реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения) и более определенные факторы типа действий, выраженных опухолевыми клетками и связанными опухолью макрофагами: прокоагулянтная, фибринолитическая активность раковой клетки, взаимодействие с тромбоцитами, моноклеарными макрофагами, эндотелием, неоангиогенез, лечебные мероприятия (химиотерапия, гормонотерапия) [2, 9, 13, 14].

С другой стороны, опухолевая клетка активирует коагуляционную систему или систему фибринолиза с целью дальнейшего распростра-

нения, обеспечения максимального ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что, в свою очередь, способствует метастазированию. Основная роль при этом принадлежит высвобождению прокоагулянтов и цитокинов из опухолевых клеток. Также отмечается повреждение эндотелия, уменьшение активности ингибиторов коагуляции и активаторов фибринолиза.

В основе патогенеза гемостазиологической паранеоплазии лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывания крови, что обеспечивается [2, 14]:

- 1) нарушением структурной целостности и функциональной стабильности сосудистого эндотелия опухолевыми клетками и цитокинами;
- 2) активацией тромбоцитов опухолевыми клетками, приводящей к их повышенной адгезии и агрегации;
- 3) синтезом прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками;
- 4) прокоагулянтной активностью опухоль-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови.

Раковая клетка может инициировать коагуляцию непосредственно через взаимодействие с тромбоцитами и/или системами коагуляции и фибринолиза, чтобы генерировать тромбин или косвенно, стимулируя мононуклеарные клетки, что ведет к синтезу различных прокоагулянтов. Запуск свертывания может рассматриваться как особый тип воспалительной реакции на стимулы типа повреждения стенки сосуда, или внутрисосудистой агрегации раковых клеток, или поступления клеток опухоли в кровоток. Увеличение прокоагулянтной активности, присутствие всех компонентов системы коагуляции локально в области расположения опухоли и уменьшенная деятельность противосвертывающей системы ведут к гиперкоагуляции, как результату злокачественного развития [2, 9].

Состояние гиперкоагуляции при раке обусловлено комплексом взаимодействий опухолевых клеток и их продуктов с клетками организма. Опухолевые клетки могут напрямую активировать коагуляционный каскад, что ведет к тромбозам или проявлять прокоагулянтные свойства, или ингибировать антикоагулянтную систему эндотелия, тромбоцитов, моноцитов, макрофагов.

Генерация тромбина и формирование фибрина постоянно обнаруживается у онкологических пациентов, эти процессы приводят к увеличению риска тромбозомболических осложнений. Более важно, что формирование фибрина вовлечено в процессы роста опухоли и метастазирования. Активация свертывания крови при раке — сложный феномен, включающий множество компо-

нентов системы коагуляции и многочисленные взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками крови, включая тромбоциты, моноциты, эндотелиальные клетки [9, 14].

Таким образом, общепатологический смысл нарушений в системе гемостаза, чаще по типу развития ДВС-синдрома из-за избыточной активации систем коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза со стороны организма состоит в ограничении распространения опухоли, а со стороны опухоли в увеличении метастатического потенциала и создании условий для максимально быстрого роста.

С точки зрения биологии опухоли, местные явления в пределах опухоли и на её поверхности, а также внешних кровеносных сосудах, имеют главное значение. Формирование фибрина вызвано ТФ, который активирует коагуляционный каскад, активируя фактор X, преобразование протромбина в тромбин и затем фибриногена в фибрин и стабилизацию фибрина. Фибрин — механическая поддержка для опухоли, способствует её росту. Осаждение фибрина на поверхности опухоли является барьером для иммунной системы. Образование фибрина является результатом активации свертывания крови, которая сопровождает такие процессы, как тромбоз, рост опухоли, воспаление и играет при этом существенную роль в патологическом ответе тканей. Вслед за повреждением тканей происходит экстравазация фибриногена из кровеносных сосудов в экстравакулярное пространство с образованием фибринового матрикса. Воспалительные клетки и эндотелиальные клетки мигрируют в такой матрикс и стимулируют процессы репарации. Во-вторых, через какое-то время гель фибрина преобразовывается в зрелую васкуляризованную соединительную ткань путем активации ангиогенеза. В-третьих, фибрин имеет существенное влияние на воспалительную инфильтрацию опухоли, заключающееся в регулировании формирования стромы и защиты опухоли от иммунной системы [2, 9, 14].

Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным соединительнотканым компонентам осуществляется за счет взаимодействия гликопротеиновых рецепторов (GP) тромбоцитов с коллагеном субэндотелиального матрикса или с другими реактивными адгезивными протеинами, включающими vWF, фибриноген, фибронектин, ламинин, витронектин и тромбоспондин.

Тромбин кроме того, что участвует в активации коагуляции, играет существенную роль в росте опухоли и метастазировании, увеличивая адгезивные свойства опухолевых клеток, и действует как проангиогенный фактор. Также тромбин стимулирует ингибитор активатора плазминогена ткани (t-PAI), ингибируя, фибринолитическую систему.

И гемостаз-зависимые и -независимые механизмы вызывают ангиогенез. Тканевой фактор (TF) индуцирует гемостаз-независимый механизм через фосфорилирование эндоплазматического хвоста и последующих каскадов трансдукции сигнала. TF индуцирует ангиогенез через гемостаз-зависимый механизм, генерируя тромбин. Тромбин также стимулирует ангиогенез через гемостаз-независимые и -зависимые механизмы. Гемостаз-независимые механизмы опосредуются путем расщепления рецепторов активированных протеаз (PARs) и последующая активация каскада трансдукции сигнала связана с протеином G, который стимулирует связанные с ангиогенезом гены. Гемостаз-зависимые механизмы опосредуются через осаждение фибрина и активацию тромбоцитов [2].

Действие сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора некроза опухоли (TNF- α) так же регулирует прокоагулянтную активность TF, что ведет к развитию системной гиперкоагуляции, свойственную многим раковым пациентам.

Таким образом, тромбофилическое состояние и ДВС-синдром развивающиеся при наличии новообразования имеют сложный многокомпонентный патогенез. Однако принципиально важным является тот факт, что тромбофилическое состояние не просто сопутствующий злокачественному новообразованию процесс, как, например, сдавление окружающих органов опухолевыми массами, обуславливающее ишемию этих органов или интоксикация организма при развитии опухолевого процесса, а имеет глубокий общепатологический смысл. Активируя систему гемостаза и являясь причиной развития ДВС-синдрома, для опухолевой ткани создаются условия для роста за счет опухолевого ангиогенеза и распространения за счет метастазирования раковых клеток. Таким образом, контроль за состоянием системы гемостаза и меры направленные на профилактику тромбофилии являются не профилактикой тромбозоморрагических осложнений у онкологических больных, а лечением основного заболевания за счет блокирования путей роста (ангиогенеза) и метастазирования опухоли [1, 2]!

Процессы опухолевого роста и развития тесно связаны между собой, соответственно, не менее тесная связь существует и с процессом воспаления. Активация свертывающей системы крови в ответ на воспаление, обусловленное наличием опухоли, служит защитным механизмом, направленным на ограничение участка повреждения тканей и предупреждение дальнейшего распространения патогенного фактора в организме. В случае системного воспаления этот механизм теряет свое

адаптивное значение. В настоящее время под системным воспалительным ответом организма понимают нарушение гомеостаза между процессами воспаления, коагуляции и фибринолиза.

При синдроме системного воспалительного ответа наблюдаются признаки активации как внешнего, так и контактного пути коагуляции. Это проявляется в снижении уровня фактора XII и прекалликреина в плазме. Так, эндотоксин и провоспалительные цитокины активируют фактор XII как непосредственно, так и путем обнажения коллагеновых структур, а также активируют калликреиновую систему. Однако установлено, что активация свертывающей системы крови во время сепсиса управляется в основном через внешний путь, опосредованный тканевым фактором. Антитела к TF или фактору VII/VIIIа либо лечение с помощью TFPI предупреждают активацию обоих путей свертывания у обезьян с эндотоксинемией и сепсисом, в то время как антитела к фактору XII не вызывают такого эффекта [1, 2].

Источники TF могут различаться в зависимости от патогенеза воспалительного процесса, при новообразованиях одним из основных источников TF является сама опухолевая ткань, равно как и CP. Установлено, что многие виды опухолей продуцируют и выделяют в кровь большое количество TF, а также особых «раковых прокоагулянтов», обладающих способностью активировать как фактор VII, так и фактор X [2].

Большинство общеоценочных коагуляционных тестов малоинформативны при хронических или компенсированных формах ДВС-синдрома. Наиболее целесообразна оценка уровня следующих маркеров: повышение уровней F1+2 и FPA прямо свидетельствует о повышении прокоагулянтной активности; снижение уровня АТ III косвенно свидетельствует о прокоагулянтной активности и потреблении ингибиторов; повышение уровня ТАТ прямо свидетельствует о повышении прокоагулянтной активности и потреблении ингибиторов. Фактор 4 тромбоцитов (PF4) и β -тромбоглобулин β -TG являются молекулярными маркерами общей реактивности тромбоцитов и реакции высвобождения, они обычно повышены у больных с ДВС. Эти же тесты являются и хорошими маркерами эффективности проводимой терапии при ДВС. Однако помимо преимуществ, тесты PF4 и β -TG имеют и недостатки, и связаны они, в первую очередь, с нестандартностью их в отношении ДВС: оба показателя могут быть повышены при целом ряде других состояний (ТЭЛА, инфаркт миокарда, искусственные клапаны сердца, аутоиммунные заболевания, тромбоз глубоких вен и пр.). Следует, однако, учитывать

также и то, что повышение уровней PF4 и β -TG может быть косвенным свидетельством прокоагулянтной активности [2, 4].

В ряде исследований на животных моделях было показано противоопухолевое действие тромболитической терапии, причем в большей степени за счет влияния на процесс метастазирования, чем на первичный опухолевый очаг. В частности, Brown показал, что при введении стрептокиназы крысам с клетками опухоли молочной железы уменьшается интенсивность легочных метастазов. Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rt-PA) также оказывает подобное действие [13].

В клинических исследованиях была показана эффективность тромболитиков в сочетании с химиотерапией. В частности, в двух исследованиях была продемонстрирована эффективность урокиназы в сочетании с доксирубицином при лечении поверхностного рака мочевого пузыря. При монотерапии урокиназой какого-либо значимого эффекта получено не было.

Вопросы профилактического применения средств антиагрегантов и антикоагулянтов в практической онкологии решаются неоднозначно. Так, достаточным обоснованием для применения антиагрегантов является выявление гиперактивности тромбоцитов даже без выраженных признаков активации тромбоцитоза, что вполне соответствует профилактической роли антиагрегантов в подавлении начальных этапов внутрисосудистого свертывания крови, при которых тромбоцитарные реакции являются ведущими инициальными нарушениями [4, 11].

Наиболее перспективным средством профилактики тромбофилии и тромбозов у онкологических больных является низкомолекулярный гепарин (НМГ), что связано с рядом его особенностей [22, 24]:

- 30% активности НМГ осуществляется через АТ III и 70% через TFPI;
- активирует фибринолиз путем освобождения из эндотелия t-PA;
- ингибирует прокоагулянтное действие лейкоцитов;
- НМГ меньше подвержены действию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов (PF4), соответственно, реже вызывают гепариновую иммунную тромбоцитопению;
- эффективен при резистентности к варфарину;
- не нуждается в постоянном лабораторном контроле;
- вероятнее всего обладает прямым противоопухолевым и антиангиогенным эффектом.

Кроме антикоагулянтных эффектов НМГ, перспективно изучение и неантикоагулянтных его эффектов, особенно значимое у онкологических

больных: обладает иммуномодулирующим действием, противовоспалительным эффектом; ингибирует экспрессию онкогенов; ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток; индуцирует апоптоз опухолевых клеток; вызывает системное высвобождение b-FGF, гепатитарного фактора роста и фактора некроза опухоли; вызывает повышение реактивности лимфоцитов и усиление их агрегации, стимуляцию клеточной активности естественных киллеров; препятствует экспрессии TF эндотелием под действием противовоспалительных цитокинов; снижает адгезию раковых клеток к эндотелию, а соответственно, ангиогенез и метастазирование; предотвращает взаимодействие тромбоцит–раковая клетка за счет связывания тромбоцитов P-селектином и, следовательно, метастазирование [22].

Важно провести разграничение между целями терапевтического назначения гепарина. В тех случаях, когда гепарин используется для профилактических целей, образование тромбина ограничивается выраженным повышением активности АТ III под действием гепарина. Применение малых (профилактических) доз гепарина, то есть доз не превышающих 15 000 ЕД в сутки, преследует цель нейтрализовать образующийся в избыточных количествах активированный фактор X, чтобы предупредить образование тромбина, вызывающего выраженную гиперкоагуляцию. Показанием для применения малых доз гепарина являются состояния, когда следует ожидать повышенного образования тромбина [4, 11].

Противопоказанием к гепаринотерапии являются аллергия к препарату, эпизоды ГИТ II в анамнезе, а также наследственные и приобретенные дефекты гемостаза, предрасполагающие к геморрагиям (гемофилии, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, гипофибриногемия, гипотромбинемия и пр.), при которых минимальная гепаринемия может спровоцировать опасные для жизни кровотечения или, редко, тромбозы и тромбоземии (в случае наличия гепарин-зависимых антител и/или ГИТ II в анамнезе). При этом следует учитывать, что гипотромбинемия, вызванная назначением антагонистов витамина K, является лишь временным противопоказанием к гепаринотерапии — на период действия оральных антикоагулянтов. Тоже касается протеолиза факторов коагуляции при тромболитической терапии.

Одним из самых опасных осложнений терапии гепарином являются геморрагические осложнения. Антагонистом гепарина является протамин сульфат, который обладает свойствами основания и связывает положительно заряженный гепарин с образованием нерастворимого комплекса. Источником получения протамина сульфата яв-

ляется сперма рыб. Период полужизни протамина сульфата составляет в среднем 90 мин. Вводят препарат внутривенно; 1 мг протамина нейтрализует 100 ЕД гепарина. Таким образом, если кровотечение возникло сразу после болюсного введения гепарина в дозе 5000 ЕД, потребуется болюсное введение 50 мг протамина. При возникновении геморрагических осложнений на фоне постоянной внутривенной инфузии гепарина, при расчете дозы протамина учитывается доза введенного гепарина за последние несколько часов, т. к. период полужизни гепарина невелик и составляет примерно 60 мин. Так, при скорости инфузии 1250 ЕД/час доза протамина должна составить 30 мг. Через 30 мин после прекращения внутривенного введения НГ используется половинная доза протамина сульфата. Для нейтрализации антикоагулянтного эффекта гепарина при подкожном введении может потребоваться длительная инфузия протамина под контролем АЧТВ. Первоначально контроль АЧТВ проводят через 5–15 мин после введения протамина сульфата и далее по необходимости [4, 7, 12].

Несмотря на множество плюсов применения обычного, нефракционированного или, иначе, высокомолекулярного гепарина, он обладает рядом нежелательных побочных эффектов, которые в основном предопределены его структурой. Вследствие гетерогенности структуры НГ имеет низкую биодоступность (30%), так как связывается с множеством белков, клеток (макрофаги, клетки эндотелия и т. д.). Кроме того, НГ подвержен влиянию антигепаринового фактора тромбоцитов (фактор 4), образуя комплекс «гепарин-фактор 4». Это чревато возникновением гепариновой иммунной тромбоцитопении вследствие образования антител к этому комплексу. Такая тромбоцитопения часто осложняется тромбозами. Одним из нежелательных эффектов гепарина является также его способность уменьшать уровень АТ III при использовании больших доз, что также может вызвать состояние гиперкоагуляции и стать причиной тромбоза. Понятно, что увеличение дозы гепарина в такой ситуации не приводит к антикоагулянтному эффекту.

Следует отметить, что независимо от патогенетического механизма тромбозов, общим для них является активация тромбинового пути, и преимуществом НМГ является их способность препятствовать образованию тромбина различными путями. Если же учесть меньшую зависимость противотромботического эффекта НМГ от уровня АТ III, чем у НГ, то можно думать о более успешном применении НМГ у больных с дефицитом АТ III.

Важнейшим преимуществом НМГ по сравнению с НГ является, безусловно, более предсказуемый антикоагулянтный эффект, что связа-

но с большей биодоступностью. НМГ в гораздо меньшей мере подвержены влиянию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов, соответственно крайне редко вызывают тромбоцитопению и не вызывают гепарин-индуцированные тромбозы [22, 24].

Применение гепаринов в онкологической практике важно не только для профилактики тромбозов и эмболии. К положительным эффектам гепарина кроме антикоагулянтного действия следует отнести его способность ингибировать ростовые факторы, тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток, рост и метастазирование опухолевых клеток. Ингибируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин), гепарин оказывает противовоспалительное действие, а активируя липопротеиновую липазу — антиатерогенное действие за счет снижения содержания в крови липопротеидов низкой плотности. Современная онкология оснащена тремя видами лечения: 1) хирургическим, 2) лучевым, 3) лекарственным (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия). В настоящее время абсолютное большинство авторов полагают, что «исходя из значимости ряда факторов системы гемостаза в наборе биомассы опухоли при ее росте, в патогенезе метастазирования, высокой частоты тромбозов у онкологических больных и данных о том, что тромбоз является второй причиной их смерти, установлено, что лекарственная коррекция системы гемостаза — это четвертый вид лечения онкологических больных» [7, 12].

До сегодняшнего момента остается открытым вопрос о сроках и продолжительности антикоагулянтной терапии гепаринами (как НФГ и НМГ). В мировой литературе можно встретить мнение авторов, высказывающих опасение, что при активации противосвертывающей системы гепаринами накануне операции, хоть и создаются неблагоприятные условия для роста новообразований и формирования метастазов из отделившихся раковых клеток, однако устанавливается благоприятная ситуация для их активной диссеминации. Предложено на первом дооперационном этапе нормализовать функциональное состояние системы гемостаза, без активации ее противосвертывающего звена. После радикального удаления опухоли, когда нет опасности диссеминации раковых клеток, предлагается проводить антикоагулянтную терапию и активация антисвертывающих факторов будет способствовать усилению противоопухолевой устойчивости организма. Но большинство авторов считают более целесообразным именно предоперационное профилактическое применение гепаринов у онкологических больных с умеренным и высоким риском тромбозов.

геморрагических осложнений, так как в условиях активации противосвертывающей системы адгезия циркулирующих раковых клеток снижена, в то время как дополнительная активация свертывающей системы в условиях оперативного вмешательства обусловлена следующими факторами:

- 1) травмой (нарушением целостности тканей и сосудов);
- 2) наркозом;
- 3) иммобилизацией в состоянии миорелаксации.

Гепарин способен регулировать экспрессию некоторых онкогенов в экспериментальных моделях. В эксперименте было показано непосредственное взаимодействие гепарина с факторами роста, ферментами и структурными белками в пределах внеклеточного матрикса и клеточной поверхности.

Свободный гепарин конкурирует со связанным клеткой сульфатом гепарана в составе протеогликанов на этапе связывания с рядом белков и может высвобождать его из клеточной связи. Свободный гепарин способен замещать клеточный протеогликан и способствовать связыванию клеточного фактора роста. Терапевтические концентрации гепарина в кровеносной системе запускают многофазные процессы, такие как системное высвобождение b-FGF и гепацитарного фактора роста и фактора некроза опухоли.

В дополнение к взаимодействию с факторами роста, гепарин также взаимодействует со многими структурными белками внеклеточного матрикса типа тромбоспондина, коллагена, фибронектина и ламинина, с соответствующими им поверхностными рецепторами клеток и с ферментами и их ингибиторами. Гепарин прикрепляется к поверхности различных клеток, включая тромбоциты, гладкомышечные клетки, лимфоциты, моноциты, полиморфноядерные лейкоциты (PMNS) и эндотелиальные клетки, таким образом, изменяя адгезивную способность этих клеток. В эксперименте гепарин стимулирует апоптоз нейтрофилов в периферической крови и опухолевых клеток — клеточная линия Tera 2, и может способствовать развитию дифференцировки в клеточной линии лейкемии HL-60.

Большое значение имеет также влияние гепарина на межклеточные взаимодействия, в частности, гепарин блокирует экспрессию P-селектинов на поверхности тромбоцитов, а также затрудняет их связь со специфическими лигандами, что в значительной степени затрудняет процесс взаимодействия последних с раковой клеткой [9].

Имеется несколько механизмов, через которые гепарин может влиять на процесс ангиогенеза. Во-первых, антиангиогенный эффект гепарина зависит от его способности ингибировать лимфоцитарную гепараназу — фермент, обуславливающий инвазию опухолевой клетки и процесс метаста-

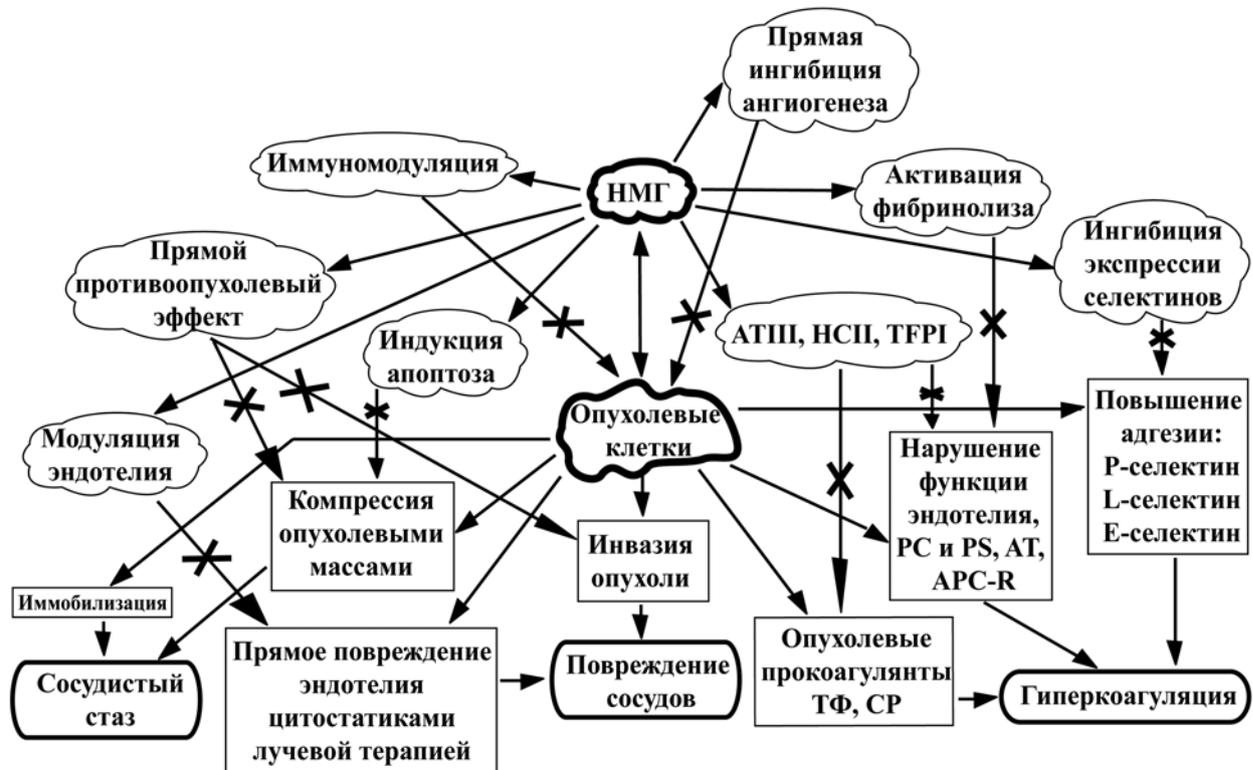
зирования, внеклеточную супероксиддисмутазу, и сиалидазу клеточной поверхности. Кроме того, другие полианион-связывающие ферменты типа обратной транскриптазы и терминальной дезокси-нуклеотид трансферазы ингибируются гепарином *in vitro*. Во-вторых, свободный гепарин может или увеличивать или уменьшать пролиферацию эндотелиальных клеток в зависимости от условий эксперимента, большинство данных указывает, что действие происходит через мобилизацию и стабилизацию ангиогенных факторов роста, находящихся во внеклеточном матриксе.

Имеются два ключевых фермента, а именно тромбин и u-PA, которые играют решающую роль в усилении прогрессии многих опухолей у животных и человека. Тот факт, что гепарин может оказывать влияние на опухолевые клетки, ингибируя тромбин или u-PA, подтверждается несколькими исследованиями. Гепарин усиливает инактивацию тромбина через PAI-1, HC-II, PCI и антитромбин и способствует антикоагулянтной активности активированным протеином C. Гепарин оказывает комплексное влияние на u-PA. Он перемещает u-PA с поверхности клетки в культуральную среду *in vitro*, увеличивая экспрессию гена u-PA в эндотелиальной клетке, и взаимодействует с каталитической областью u-PA, чтобы увеличить активацию плазминогена [9, 22, 24].

По мнению ряда исследователей, антиметастатические свойства гепарина связаны с его способностью вызывать повышение реактивности лимфоцитов и усиленную их агрегацию, а также стимуляцию клеточной активности естественных киллеров в моделях опухоли мышей. Однако другие авторы считают, что в присутствии гепарина происходит ингибция активации лимфоцитов и подавление активности естественных киллеров (NK-клеток). Результат введения гепарина в терапевтических дозах на функции иммунитета у человека изучены недостаточно.

Таким образом, противоопухолевый эффект гепарина связан не только с действием на систему гемостаза но и многочисленными неантикоагулянтными свойствами. В частности [1, 2, 22, 24]:

1. Иммуномодулирующее действие гепарина.
2. Блокада адгезии опухолевых клеток к эндотелию, тромбоцитам, лейкоцитам за счет ингибирования экспрессии поверхностных P- и L-селективных.
3. Ингибирование опухолевого неоангиогенеза.
4. Ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток.
5. Индукция апоптоза.
6. Ингибирование гепараназы опухолевых клеток.
7. Взаимодействие с гликозамингликанами опухолевых клеток.



На рисунке представлено патогенетическое обоснование применения НМГ у онкологических больных в модификации триады Вирхова [2].

Сейчас уже не вызывает сомнений тот факт, что применение НМГ у онкологических больных, во-первых, безопаснее с точки зрения тромбогеморрагических осложнений и необходимости контроля терапии, во-вторых, более эффективно для подавления роста и метастазирования опухоли. В группе НМГ на настоящий момент представлены следующие препараты: Фондапарин, Эноксапарин, Дальтепарин, Надропарин.

Наиболее точными методами контроля гепаринотерапии являются определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и активированного времени рекальцификации (АВР). Их использование имеет надежное теоретическое обоснование, потому что комплекс антитромбина III с гепарином инактивирует факторы свертывания XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIIa, IIa (тромбин), уменьшение активности которых удлиняет показатели АЧТВ и АВР. Гепаринотерапия считается адекватной при увеличении показателей АЧТВ и АВР в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормальными значениями [4].

Контроль терапии с помощью АЧТВ представляется наиболее воспроизводимым тестом в связи со стандартизацией активации факторов контакта и содержания фосфолипидов. Кроме того, учитывая его диагностическую значимость как показателя, характеризующего суммарную активность

абсолютного большинства плазменных факторов крови, использование его в качестве метода контроля гепаринотерапии обеспечивает биологическую преемственность и последовательность интерпретации результатов.

Помимо биологических методов контроля гепаринотерапии в клинической практике используется прямое определение концентрации гепарина в крови. Доза гепарина считается адекватной при гепаринемии равной 0,2–0,5 ЕД/мл.

При этом профилактические дозы НМГ обычно не превышают 3400 анти-Ха МЕ и вводятся подкожно один раз в сутки. Длительность профилактики в разных клинических ситуациях различная и, прежде всего, зависит от причины повышенного риска тромбоза. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, посвященные разработке оптимальных режимов профилактики НМГ при различных клинических состояниях. Большим преимуществом профилактики НМГ является также то, что пациенты самостоятельно могут осуществлять ее дома, поскольку в отличие от НГ, нет необходимости контроля дозы.

У онкологических больных эффективна длительная (не менее 1–3 месяцев) профилактика ТГВ низкомолекулярным гепарином, поскольку тромботическое состояние после хирургического вмешательства у них сохраняется дольше, что связано не только с выбросом большого количества тромбопластических субстанций в кровь во время операции, но и характером основного заболевания.

Таблица 1

Сравнительная характеристика препаратов низкомолекулярного гепарина

Препарат	Средняя молекулярная масса, Да	Отношение анти-Ха-активности/и антитромбиновой активности	Метод получения
Надропарин кальция (фраксипарин)	4300	3,6	Дезаминирование азотной кислотой
Эноксапарин натрия (клексан, Ловенокс)	4500	3,8	Расщепление с β -элиминированием щелочью
Далтепарин натрия (фрагмин)	6000	2,7	Дезаминирование азотной кислотой
Ревипарин натрия (кливарин)	3900	3,5	Дезаминирование азотной кислотой
Тинзапарин натрия (инногеп)	4500	1,9	Расщепление с β -элиминированием гепариназой

В настоящее время интенсивно исследуются возможности постоянной антикоагуляции у пациентов со злокачественными опухолями. Поскольку профилактика НМГ подразумевает определенный временной отрезок, речь идет о возможности в дальнейшем перманентной пожизненной антикоагуляции варфарином в так называемых мини-дозах (менее 2,5 мг). В случаях среднего и низкого риска ТГВ НМГ назначаются, по крайней мере, в течение 10 дней после операции. Таким образом, НМГ эффективно снижают частоту послеоперационных тромбозов (почти на 70%) и не повышают риск серьезных геморрагических осложнений при преоперативном назначении. В случаях, когда НМГ назначаются в послеоперационном периоде, они не повышают риск геморрагии [4].

НМГ получают путем деполимеризации НГ, молекулярная масса их колеблется в пределах от 4 до 5 кДа, в молекуле содержится приблизительно 15 моносахаридов. Деполимеризация может быть осуществлена химическим, ферментативным и физическим методом (излучение). На сегодняшний день существует множество НМГ, производимых разными странами и различными методами, что обуславливает и некоторые отличия в биологической активности этих препаратов (табл. 1, 2). При подборе терапии следует учитывать, что различные препараты НМГ обладают различными свойствами, что может отразиться на их клинической эффективности. Таким образом, результаты, полученные в исследованиях с использованием одного препарата НМГ нельзя переносить на другие препараты данной группы. При выборе препарата и режимов его применения необходимо руководствоваться данными об эффективности и безопасности каждого конкретного препарата для каждого показания в отдельности.

Среди онкологических больных можно выделить особые группы риска по частоте развития тромбозов. В первую очередь это обусловлено характером и агрессивностью проводимого лечения.

Хирургическое вмешательство, само по себе несущее риск развития венозного тромбоза, в сочетании с онкологическим процессом характеризуется увеличением частоты послеоперационных тромбозов до 67%, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии. Другими факторами риска являются химио- и гормонотерапия, длительная иммобилизация пациентов, наличие постоянного венозного катетера [1, 4].

Длительное время при необходимости продолжительной профилактики тромбоэмболических осложнений (при химиотерапии, после перенесенного тромбоза) применялся варфарин. Однако его использование сопряжено с рядом трудностей: незначительной терапевтической широтой и необходимостью постоянного контроля показателей свертывающей системы. По данным рандомизированного исследования Pini и соавт. (1994), варфарин и НМГ обладают примерно одинаковой эффективностью для вторичной профилактики тромботических осложнений у онкологических больных, однако использование НМГ сопряжено с меньшим риском геморрагических осложнений [20, 5].

Изучению НМГ в онкологической практике были посвящены 2 крупных клинических исследования — ENOXACAN I и ENOXACAN II. Результаты первого исследования [ENOXACAN Study Group, 1997] позволили с уверенностью утверждать, что эноксапарин эффективен не менее чем нефракционированный гепарин (различия статистически не достоверны, но наблюдается тенденция в пользу преимущества эноксапарина).

Таблица 2

Различия между НГ и НМГ

Показатель	НГ	НМГ
Молекулярный вес (Да)	12000–15000	4000–6500
Число моносахаридов	40–50	13–22
Отношение анти-Па-активности к анти-Ха активности	1:1	От 2:1 до 4:1

Таблица 3

Выживаемость пациентов в исследовании FAMOUS

Препарат	Начало эксперимента	12 месяцев		24 месяца		36 месяцев		48 месяцев		60 месяцев		72 месяца	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Дальтепарин	190	85	44,7	30	15,8	22	11,6	12	6,3	5	2,6	4	2,1
Плацебо	184	72	39,1	15	8,2	9	4,9	8	4,3	5	2,7	2	1,1

n — количество пациентов, остающихся в живых; % — процент от общего числа пациентов на начало эксперимента

Учитывая удобство применения — 40 мг 1 раз в день подкожно и отсутствие необходимости контроля АЧТВ, эноксапарин находится в более выигрышной позиции по сравнению с нефракционированным гепарином. Другое исследование ENOXACAN II стало логическим продолжением первого и было посвящено изучению длительной профилактики (в среднем 28 дней после операции), показав преимущества применения эноксапарина в течение 4 недель по сравнению с 1 неделей [11].

Интересно, что этот эффект НМГ не связан с его влиянием на процессы коагуляции. Последние исследования свидетельствуют о способности НМГ связываться с P- и L-селектинами, препятствуя таким образом процессам метастазирования [9]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что НМГ препятствует адгезии опухолевых клеток к активированному под действием II-1b монослою эндотелиальных клеток, экспрессии TF на эндотелии при инкубации с провоспалительными цитокинами TNF-α и IL-1b. Интересно, что НМГ может обладать более выраженными противовоспалительными свойствами по сравнению с НГ.

Исследование FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study): началось в 1995 году и было первым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием с двойным слепым методом, в него было включено 385 пациентов, часть из которых получала Дальтепарин (Фрагмин) в дозе 5000 МЕ один раз в сутки или инъекции физиологического раствора в качестве плацебо, применение препарата продолжа-

лось год или прерывалось со смертью пациента (табл. 3). По результатам предыдущих подобных исследований ожидаемый уровень смертности в течение первого года был 50% для плацебо и 35% для НМГ [17].

После первого года исследования было получено, что НМГ всего лишь на 5% увеличивает выживаемость пациентов (ожидаемый уровень был порядка 15%).

Исследование CLOT (Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin vs Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer) [18]: изучалось влияние на профилактику рецидива тромбоза у онкологических пациентов после первого эпизода тромбоза применения НМГ по сравнению с пероральным приемом антагонистов витамина К в течение 6 месяцев. После первого эпизода тромбоза все пациенты получали в течение 5–7 дней дальтепарин в терапевтических дозах. Затем первая группа еще в течение месяца получала дальтепарин в терапевтической дозе, а затем еще 5 месяцев 75% от первоначальной дозы. Вторая группа после короткого курса дальтепарина получала антагонисты витамина К в дозе, необходимой для поддержания МНО на уровне 2–3 (табл. 4).

Значимой разницы между применением Дальтепарина и Варфарина в группе больных с обнаруженными метастазами отмечено не было, а в группе пациентов без метастазов разница была более существенной. Таким образом, было еще раз продемонстрировано влияние НМГ на процесс ангиогенеза, метастазирования и роста опухоли.

Таблица 4

Выживаемость пациентов в исследовании CLOT

Препарат	Начало эксперимента	60 дней		120 дней		180 дней		240 дней		300 дней		360 дней	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Пациенты без метастазов													
Дальтепарин	75	72	96	70	93,3	67	89,3	64	85,3	59	78,7	51	68
Варфарин	75	65	86,7	58	77,3	56	74,7	50	66,7	50	66,7	44	58,7
Пациенты с метастазами													
Дальтепарин	221	167	75,6	132	59,7	107	48,4	87	39,4	74	33,5	51	23,1
Варфарин	231	178	77,1	139	60,2	116	50,2	97	42	78	33,7	64	27,7

n — количество пациентов, остающихся в живых; % — процент от общего числа пациентов на начало эксперимента

В исследовании MALT [23] было обследовано 302 пациента, которые в течение 6 недель получали Надропарин или плацебо. Авторами было отмечено значительное увеличение продолжительности жизни при приеме Надропарина по сравнению с плацебо.

При этом профилактические дозы НМГ обычно не превышают 3400 анти-Ха МЕ и вводятся подкожно один раз в сутки. Длительность профилактики в разных клинических ситуациях различная, и, прежде всего, зависит от причины, повышенного риска тромбоза. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, посвященные разработке оптимальных режимов профилактики НМГ при злокачественных новообразованиях. Большим преимуществом профилактики НМГ является также то, что пациенты самостоятельно могут осуществить ее дома, поскольку в отличие от НГ, нет необходимости контроля дозы.

Применение гепаринов в онкологической практике важно не только для профилактики тромбозов и эмболии. К положительным эффектам гепарина кроме антикоагулянтного действия следует отнести его способность ингибировать ростовые факторы, тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток, рост и метастазирование опухолевых клеток. Ингибируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин), гепарин оказывает противовоспалительное действие, а активируя липопротеиновую липазу — антиатерогенное действие за счет снижения содержания в крови липопротеидов низкой плотности. Жорж Мате подчеркивает, что современная онкология оснащена тремя видами лечения: 1) хирургическим, 2) лучевым, 3) лекарственным (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия). В настоящее время абсолютное большинство авторов полагают, что «исходя из значимости ряда факторов системы гемостаза в наборе биомассы опухоли при ее росте, в патогенезе метастазирования, высокой частоты

тромбоэмболии у онкологических больных и данных о том, что тромбоз является второй причиной их смерти, установлено, что лекарственная коррекция системы гемостаза — это четвертый вид лечения онкологических больных.»

Большинство авторов считают более целесообразным именно предоперационное профилактическое применение гепаринов у онкологических больных с умеренным и высоким риском тромбогеморрагических осложнений, так как в условиях активации противосвертывающей системы адгезия циркулирующих раковых клеток снижена, в то время как дополнительная активация свертывающей системы в условиях оперативного вмешательства обусловлена следующими факторами: 1) травмой (нарушением целостности тканей и сосудов); 2) наркозом и 3) иммобилизацией в состоянии миорелаксации.

Согласно всем современным рекомендациям и гайд-лайнам в периоперативном периоде профилактика НМГ и даже НФГ показана всем онкологическим больным, при этом рекомендуемая доза НМГ — 3400 анти-Ха МЕ, НФГ — 5000 МЕ 3 раза в сутки, продолжительность профилактики не менее месяца после оперативного вмешательства [4, 20, 11, 23]. У пациентов с тромботическими осложнениями рекомендована более длительная профилактика: для продолжения профилактики рекомендуется назначение Варфарина под контролем МНО в течение 3–6 месяцев. Однако большинство исследователей считает, что применение НМГ в течение 3–6 месяцев в дозе 60–75% от первоначальной более эффективно, чем назначение Варфарина [25, 8, 10].

При профилактическом применении целевой уровень анти-Ха активности составляет 0,1–0,5 МЕ/мл; при применении более высоких доз в лечебных целях — 0,6–1,0 МЕ/мл (при применении один раз в день) или 1,0–2,0 МЕ/мл (при применении 2 раза в день). Анти-Ха активность

Таблица 5

Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбозных осложнений

Препарат НМГ	Профилактика ВТЭ		Лечение ВТЭ
	Средний риск	Высокий риск	
Эноксапарин	40 мг 1 раз в сутки	40 мг 2 раза в сутки	1 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки
Далтепарин	5000 ЕД 1 раз в сутки	5000 ЕД 2 раза в сутки	200 ЕД/кг 1 раз в сутки или 100 ЕД/кг 2 раза в сутки (максимум 180 мг в сутки)
Надропарин	0,3 мл 1 раз в сутки	40–60 ЕД/кг в сутки	200 ЕД/кг в сутки при весе менее 50 кг — 4100 ЕД; 50–70 кг — 6150 ЕД, более 70 кг — 9200 ЕД 2 раза в сутки (максимум 17 000 ЕД в сутки)
Тинзапарин	3500 ЕД в сутки	50–75 ЕД/кг в сутки	175 ЕД/кг 1 раз в сутки (максимум 18 000 ЕД в сутки)
Ревипарин	1750 ЕД в сутки	4200 ЕД 2 раза в сутки	45–69 кг — 4200 ЕД, более 60 кг — 6300 ЕД 2 раза в сутки

определяется через 4 часа после инъекции НМГ.

Минимальная доза гепарина — 5000 ЕД подкожно 2 раза в сутки, средняя доза — 5000 ЕД 3 раза в сутки. При этом целевой уровень АЧТВ должен составлять 1,5–2,5 и соответствовать уровню анти-Ха активности 0,35–0,7 ЕД/мл [4]. Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбоемболических осложнений, указаны в таблице 5

Всем онкологическим пациентам, проходящим лечение в условиях стационара, также показана профилактика тромботических осложнений НМГ и НФГ вне зависимости от сроков пребывания в стационаре.

Однако в большинстве руководств не рекомендуется проведение рутинной профилактики у онкологических больных, проходящих курсы адъювантной или послеоперационной химиотерапии амбулаторно.

Также дискуссионным является вопрос профилактического применения гепаринов у пациентов с длительно установленными венозными катетерами, как периферическими, так и центральными.

Кроме того, несмотря на ряд пилотных исследований, показавших, что применение гепарина увеличивает продолжительность жизни у онкологических больных, на настоящий момент нет оснований для длительного применения их у пациентов, без тромботических осложнений в анамнезе. При этом следует отметить два важных обстоятельства:

1. Противотромботические препараты и в первую очередь НМГ у онкологических пациентов не только показаны как профилактика тромбозов и тромбозов, но и как патогенетически обусловленная профилактика роста опухоли и метастазирования (патогенез см. выше).
2. Назначение антикоагулянтной терапии показано а) на всех стадиях распространения опухоли б) должна сопровождать и хирургическое лечение, и последующие курсы химио-, лучевой и гормональной терапии.

Не следует забывать, что одним из достоинств терапии НМГ у онкологических пациентов является профилактика ятрогенных тромбозов и тромбозов.

При периоперативной профилактике НМГ следует учитывать следующие составляющие повышенного риска интра- и послеоперационных геморрагических осложнений: препарат, операция, пациент. Характеристики препарата включают вид НМГ, дозу, антикоагулянтный ответ, время назначения и метод введения. Важное значение имеют тип хирургической операции, ее травматичность и длительность.

Со стороны пациента играют важную роль такие факторы как возраст, применение нестероидных противовоспалительных препаратов незадолго до операции или других препаратов, потенцирующих эффект НМГ, и наличие злокачественной опухоли.

Наиболее высок риск геморрагических осложнений у онкологических больных и больных, получающих НПВС или другие потенцирующие эффект НМГ препараты. Только учет всех вышеперечисленных факторов может способствовать снижению риска периоперативных геморрагических осложнений.

В течение последних 30 лет профилактика венозных тромбозов и ТЭЛА с помощью малых доз нефракционированного гепарина, вводимого в область живота, стала классической методологией, высокая эффективность которой неоднократно подтверждалась на десятках тысяч больных в многоцентровых рандомизированных исследованиях. В последние годы она уступила место еще более эффективной и безопасной методике профилактики тромбозов и тромбозов низкомолекулярными гепаринами, относящимися ко второму поколению препаратов группы гепарина.

На основании вышеизложенного можно заключить, что низкомолекулярный гепарин является препаратом выбора не только для лечения и тромботических осложнений и профилактики тромбофилических состояний у онкологических больных, но и профилактическим средством опухолевого роста и метастазирования. При этом НМГ просты в применении, не требуют постоянного лабораторного контроля, более безопасны по сравнению с препаратами других групп.

Назначение специфической профилактики тромботических осложнений оправдано не только в периоперативном периоде, и при проведении курсов химио- и лучевой терапии. Поскольку действие низкомолекулярного гепарина не ограничивается профилактикой тромбо-геморрагических осложнений, а направлена на профилактику тромбофилии в целом, то можно ставить вопрос о профилактическом назначении НМГ с момента обнаружения новообразования как профилактики роста и метастазирования опухоли. Однако на данный момент пока что не проведено исследований, которые могут подтвердить данные рекомендации. В большинстве зарубежных гайд-лайнов вопрос применения НМГ во время амбулаторного периода лечения онкологических пациентов до сих пор не определен. Однако мы считаем, что при проведении периодического лабораторного контроля назначение НМГ у таких пациентов позволит значительно улучшить течение основно-

го заболевания. Таким образом, следует более широко рассматривать показания к назначению НМГ у онкологических больных: перманентная терапия НМГ показана всем онкологическим пациентам на всех этапах течения заболевания, и только при наличии высокого риска развития геморрагических осложнений терапия НМГ может быть временно прекращена.

Безусловно любая терапия особенно антикоагулянтная требует учета конкретной клинической ситуации и обязательного учета возможных противопоказаний. Важно помнить изречение одного из ведущих специалистов по антикоагулянтной терапии профессора Терлика: «Противопоказанием для назначения антикоагулянтной терапии является незнание патофизиологии тромбгеморрагических состояний и фармакологии антикоагулянтов». Эффективность препарата в руках знающего специалиста приносит необычайно положительные результаты; в руках же специалиста, не владеющего достаточными знаниями, применение антикоагулянтов может представлять дополнительную опасность для жизни пациентов.

Литература

1. Воробьев А.В. Злокачественные заболевания и тромбозы // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 18–25.
2. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. — М.: Триада-Х, 2008. — 650 с.
3. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Чабров А.М. Значение оценки маркеров тромбофилии при проведении химио- и лучевой терапии у онкологических больных // Российский медицинский форум — 2006. «Фундаментальная наука и практика»: тез. докл., 18–20 октября 2006 г. — М.: ГЕОС, 2006. — С. 113.
4. Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (солидные образования): пособие для врачей / Цыб А.Ф. [и др.]. — Обнинск, 2008. — 42 с.
5. A meta-analysis comparing low molecular weight heparins to unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency / Dolovich L. [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 181–188.
6. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer / Altinbas M. [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2004. — Vol. 2. — P. 1266–1271.
7. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / Buller H.R. [et al.] // Chest. — 2004. — Vol. 126, N 3, suppl. — P. 401S–428S.
8. Bona R.D., Hickcy A.D., Wallace D.M. Warfarin is safe as secondary prophylaxis in patients with cancer and a previous episode of venous thrombosis // Am. J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 23. — P. 71–73.
9. Borsig L., Wong R., Feramisco J. Heparin and cancer revisited: Mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. — 2001. — Vol. 98. — P. 3352–3357.
10. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism / Kearon C. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 631–639.
11. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer / Bergqvist D. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 975–980.
12. Eikelboom J.W., Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks // J. Thromb. Haemost. — 2007. — Vol. 5, suppl. 1. — P. 255–263.
13. Falanga A. Mechanism of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy // Haemostasis. — 1998. — Vol. 28, suppl. 3. — P. 50–60.
14. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, N 1–2. — P. 33–42.
15. Kleber F.X., Flosbach C.W., Koppenhagen K. Comparison of the low molecular weight heparin enoxaparin with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic events in patients with heart failure NYHA III/IV (PRINCE II study) // Circulation. — 1999. — Vol. 100, suppl. 1. — P. 1–619.
16. Levine M.N., Lee A.Y. Treatment of venous thrombosis in the cancer patient // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, N 1–2. — P. 81–87.
17. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS) / Kakkar A.K. [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22. — P. 1944–1948.
18. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer / Lee A.Y. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 146–153.
19. Monreal M., Davant E. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, N 1–2. — P. 69–72.
20. Randomized doubleblind 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 / Agnelli G. [et al.] // Blood. — 2003. — Vol. 102. — P. 15a.
21. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 3415–3420.
22. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function *in vitro* correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis *in vivo* / Ludwig R. J. [et al.] // Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 95. — P. 535–540.
23. The effect of low molecular weight heparin on sur-

- vival in patients with advanced malignancy / Klerk C. P. [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 2130–2135.
24. The low molecular weight heparins dalteparin sodium inhibits angiogenesis and induces apoptosis in an experimental tumour model / Nasir F.A. [et al.] // Blood. — 2003. — Vol. 102. — abst. 2993.
25. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy / Ansell J. [et al.] // Chest. — 2004. — Vol. 126, N 3, suppl. — P. 204S–233S.
26. Vorobiev A. V., Makatsaria A. D., Chabrov A. M. Thrombophilia markers in cancer patients during chemotherapy and radiation therapy // Pathophysiology of haemostasis and thrombosis. — 2006. — Vol. 35, N 1–2. — P. A20.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

PROPHYLAXIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN A PREGNANT PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

Makatsariya A. D., Vorobyev A. V., Karapetyan L. G., Solopova A. G.

■ **Summary:** The clinical lecture describes current views about pathogenesis of thrombotic complications in cancer patients. At the same time the risk of iatrogenic thrombophilia under the conditions of radio-, chemotherapy and hormone replacement therapy is considered. Issues concerning scientific explanation of antithrombotic prophylaxis with LMWH are given.

■ **Key words:** pathogenesis of thrombotic complications; cancer patients; thrombosis prevention; hemostasis abnormalities; low molecular weight heparin; unfractionated heparin.

■ Адреса авторов для переписки

Макацария Александр Давидович — д. м. н., член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 119333, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 4, корпус 2, кв. 432.

E-mail: gemostasis@mail.ru.

Воробьев Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения «Охраны материнства и детства». Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Карапетян Лаура Гербертовна — аспирантка кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1.

E-mail: gemostasis@mail.ru.

Солопова Антонина Григорьевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Makatsariya Aleksandr Davidovich — MD, PhD Professor, Correspondent Member of the RAMS, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty of I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University, VP of Russian Association of Obstetricians and Gynaecologists. Dm. Ulyanov St. 4-2-432, Moscow, Russia, 119333. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Vorobyev Aleksandr Viktorovich — MD, PhD, research department «Mother's and Child's Health Care» of I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University. Zemlyanoy Val, 62, Moscow, Russia, 109004. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Karapetyan Laura Gerbertovna — MD, postgraduate student of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty of I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University. Zemlyanoy Val, 62, Moscow, Russia, 109004. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Solopova Antonina Grigoryevna — MD, PhD Professor of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty of I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University. Zemlyanoy Val, 62, Moscow, Russia, 109004. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.