

ДИАГНОСТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ И ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва, Россия

По данным современной литературы венозный тромбоз и легочная эмболия является грозным осложнением у больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) различной локализации, возникающим с большой частотой, так тромбозы могут быть одними из первых симптомов скрыто протекающего и не выявленного роста злокачественной опухоли. Тромбоз является так же второй причиной смерти онкологических больных. Появление новых хирургических технологий, совершенствование техники оперативных вмешательств, высокий уровень современной анестезиологии и реаниматологии неуклонно ведут к снижению операционной летальности и уменьшению числа специфических послеоперационных осложнений; на этом фоне венозный тромбоз и легочная эмболия становятся доминирующим общим послеоперационным осложнением.

Основную роль в патогенезе различного рода тромботических осложнений у онкологических больных играют изменения системы гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения: хирургическим, химиотерапевтическим и гормональным.

Цель работы. Изучить частоту тромботических осложнений у больных ЗНО и частоту развития тромбозов глубоких вен при проведении химиотерапии, оперативных вмешательств с помощью современных методов диагностики тромбоза у онкологических больных.

Исследования последних лет показали, что у больных ЗНО имеет место активация системы гемостаза, осуществляемая преимущественно по внешнему механизму процесса свертывания крови (рис.1).

Она обусловлена поступлением в кровотоки из опухолевых клеток высокоактивного фактора некроза опухолей (TNF) активизирующего тромбокиназу (Ха фактор). Опухолевые клетки также выделяют в кровь специфический раковый прокоагулянт, представляющий Ca-зависимую цистеиновую протеазу, которая непосредственно активизирует тромбокиназу. Кроме того различные цитокины и, главным обра-

зом, TNF и интерлейкин 1 – путем сложных взаимодействий с тканевым фактором, существенно повышают прокоагулянтную и снижают антикоагулянтную и фибринолитическую активность сосудистых эндотелиальных клеток, повышают экспрессию тканевого фактора моноцитов.

В течение длительного времени диагностика тромбоза глубоких вен основывалась на клинических симптомах и жалобах больного.

По данным авторов Wheeler H.A., Anderson F.A. 1995 г. с внедрением в клиническую практику современных ультразвуковых методов клиническая диагностика тромбоза глубоких вен весьма неопределенна; чувствительность 35%, специфичность 75%.

Материал и методы

Обследовано 554 больных, находящихся на лечении в ГВКГ имени Н.Н. Бурденко с 2001 по 2006 гг. Из обследованных больных 244 человека с раком желудка, 142 – с раком легких, 69 – с раком поджелудочной железы, 55 – с раком молочной железы, 44 – с прочими ЗНО.

У 37% больных ЗНО было выполнено хирургическое лечение, у 63% проведено комбинированное (оперативное + химиотерапевтическое лечение). Разработана индивидуальная карта сбора информации, включающая паспортные данные, основной клинический диагноз, сопутствующие заболевания, включая патологию вен, стадию ЗНО, сроки и тип хирургических вмешательств, тромбоземболические осложнения и сроки их появления.

Лабораторные исследования крови включали различные методы и расширенную коагулограмму в течение всего периода обследования и лечения больных. Кроме рутинных исследований в нее входили и современные методы исследования клеточного гемостаза, а также методы определения маркеров наследственных тромбофилий.

Всем исследуемым проводили ультразвуковое дуплексное сканирование вен.

Наши собственные исследования системы гемостаза,



Рис 1. Патогенез развития тромбоза у онкологических больных.

Показатели системы гемостаза у онкологических больных

n = 554

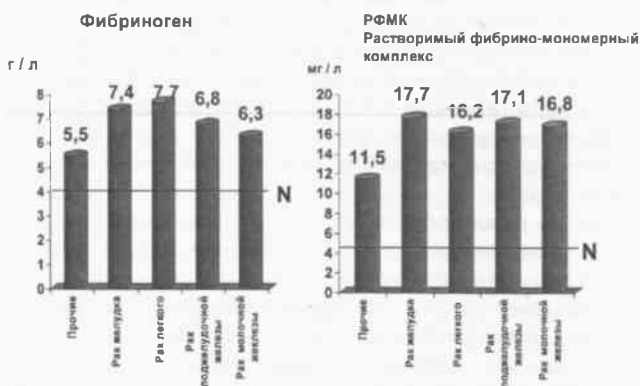


Рис.2. Показатели уровня фибриногена и растворимого фибрино-мономерного комплекса у онкологических больных.

Показатели системы гемостаза у онкологических больных

n = 554

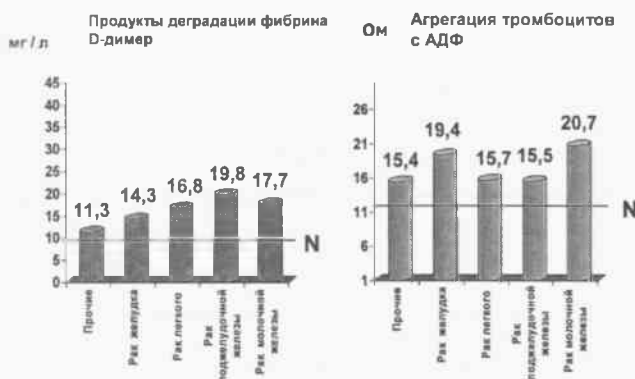


Рис.3. Показатели уровня D-димера и агрегации тромбоцитов у онкологических больных.

Частота генных мутаций у онкологических больных с тромботическими осложнениями



Рис.4. Частота генных мутаций у онкологических больных.

Показатели системы гемостаза у больных с тромбозом и без

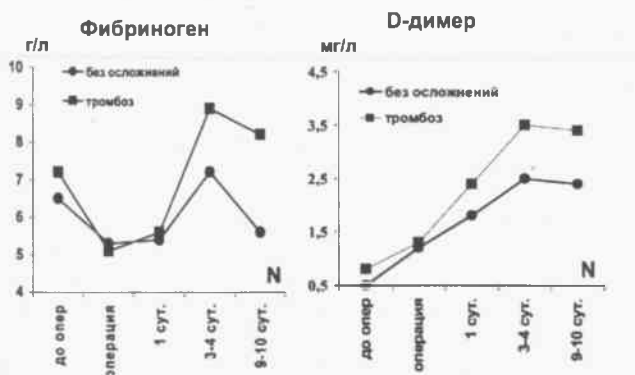


Рис.5. Показатели уровня фибриногена и D-димера у онкологических больных до операции и после.

Показатели системы гемостаза у больных с тромбозами и без

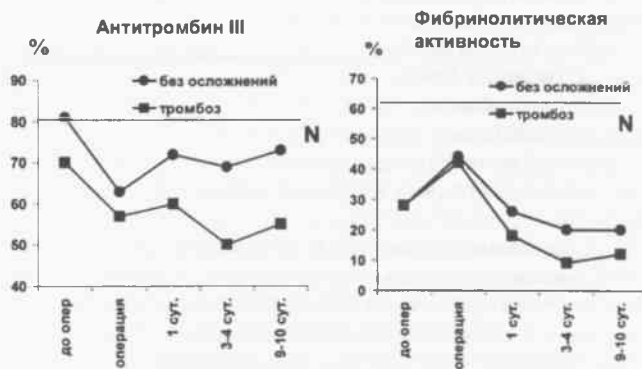


Рис.6. Показатели уровня антитромбина III и фибринолитической активности у онкологических больных до операции и после.

проведенные у 554 больных с различными ЗНО, что у них имеет место повышение концентрации фибриногена, увеличение содержания растворимых комплексов мономеров фибрина в 2-2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы (рис.2).

Одновременно у онкологических больных отмечается существенное в 4-4,5 раза повышение концентрации про-

дуктов деградации фибрина, увеличение содержания D-димера. Отмечаются изменения со стороны клеточного звена в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов. (рис.3).

У 9% обследуемых больных с тромбозами обнаружены генетические мутации (рис.4), являющиеся маркерами наследственных тромбофилий (С677Т, G1691А, G20210А).

☆ Лечебно-профилактические вопросы

Основными предрасполагающими факторами к развитию тромбозов на фоне имеющейся гиперкоагуляции являются: длительная иммобилизация, обширные хирургические вмешательства, химиотерапия и гормонотерапия, длительное использование центральных венозных катетеров.

Наиболее часто указанные осложнения встречались на этапах хирургического лечения. 33% тромбозов клинически манифестируются, около трети из них формируются в процессе операции. 50-70% протекают без клинических проявлений.

На 3-4 сутки после оперативного лечения регистрировался повышенный уровень фибриногена и Д-димера, что способствовало тромбообразованию (рис.5).

Отмечено также снижение антитромбина III, фибринолитической активности гемостаза, протеина С и S, повышение агрегации тромбоцитов и растворимого фибрино-мономерного комплекса (РФМК) после оперативного лечения (рис.6).

По нашим данным частота тромботических осложнений у прооперированных больных раком молочной железы увеличивались после химиотерапии и химио-гормональной терапии. Механизмами активации гемостаза при химиотерапии является повреждение сосудистых эндотелиальных клеток; прямая активация тромбоцитов; снижение фибринолитической активности; освобождение прокоагулянтов из опухолевых клеток; снижение естественных антикоагулянтов (Антитромбина III, протеина С).

Выводы

1. Своевременная диагностика больных ЗНО с первичным тромбозом с использованием высокоэффективной комбинации новейших методов лабораторной диагностики с

современными ультразвуковыми методами с использованием 3D и 4D режима значительно повышают частоту верифицирования тромботических осложнений.

2. Пациент, перенесший хирургическое вмешательство по поводу онкологического заболевания, относится к группе высокого риска в связи с возможностью возникновения послеоперационного венозного тромбоза и эмболии. Этот риск можно снизить, используя современные методы диагностики которые являются безопасными и удобными для своевременной распознаваемости коагулопатий, так как это напрямую влияет на показатели общей выживаемости.

Дальнейшие исследования в этом направлении несомненно будут способствовать расширению представлений о механизмах развития тромботических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями, разработке новых подходов к профилактике, ранней диагностике и лечению.

Литература

1. Grody, W.W., Cutting, G., Klinger, K, et al. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genet. Med.* 2001. N 3-P.149-154.
2. Mennuti, M.T., Thomson, E., Press, N. Screening for cystic fibrosis carrier state. *Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 93 – P. 456-461.
3. Cao, A., Galanello, R., Rosatelli, M.C. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin. Haematol.* 1998. Vol. 11-P-215-238.
4. Gregg, JP, Yamane, A, Grody, WW. The prevalence of the factor V-Leiden mutation in four distinct American ethnic populations. *Am.J.Med. Genet.* 1997. Vol. 73-P-334-336.
5. Pagon, RA. Genetic testing for disease susceptibilities: consequences for genetic counseling. *Trends Mol. Med.* 2002. Vol. 8-P-306-307.