

Гипофибринолиз как основной фактор риска тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов

ПЕТРОВА О. Ю., СУХАНОВ В. А., ЛЕВИТ Д. А.

Введение: Частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у онкологических пациентов (ОП) увеличивается на 10% во время химиотерапии (ХТ). Сочетание системной гиперкоагуляции крови и гипофибринолиза являются наиболее опасными рисками ВТЭО.

Целью данного исследования было оценить параметры тромбоэластографии (ТЭГ) (гиперкоагуляция и гипофибринолиз) для оценки анти-тромботического эффекта низкомолекулярного гепарина (НМГ).

Методы: Мы изучали 78 ОП (женщины – 47, средний возраст – 56 лет) с высоким риском ВТЭО по шкале Khorana до ХТ (≥ 3 балла). Исследования крови делали до и через 3–4 часа после инъекции НМГ (дальтепарин натрий 5000 МЕ в сутки). Изучали следующие ТЭГ параметры (TEG 5000, США): R – время начала реакции (наша модификация, патент РФ № 2015515, норма=660–970 с), фибринолиз (наша модификация, патент РФ № 2358657, норма=60–120%). Чтобы оценить комплексно взаимодействие этих двух параметров, мы решили ввести балльную оценку. Мы присвоили: 1 балл когда параметр R был менее 500 сек и 1 балл при фибринолизе менее 40%. В случае укорочения этих показателей ниже означенных значений начинали терапию НМГ.

Результаты: До назначения НМГ в 38% ОП имели умеренную/выраженную гиперкоагуляцию крови (средний балл=0,5), и в 80% – умеренное/выраженное угнетение фибринолиза (средний балл = 0,95): общий балл (ОБ) составил 1,45. Следовательно, угнетение фибринолиза является ведущим фактором риска ВТЭО у ОП. На пике действия НМГ ОБ снизился на 64% ($p < 0,01$). У 10% больных с ОБ = 1,0 мы увеличили дозу НМГ до 5000 МЕ x 2 раза в день. В результате, контроль параметров ТЭГ показал сокращение ОБ на 14% от первоначального. Таким образом, дополнительная медикаментозная коррекция системы гемостаза и фибринолиза снижает ОБ на 78% от первоначального.

Выводы: Гипофибринолиз является одним из основных рисков ВТЭО. Комбинированная оценка гиперкоагуляции крови и гипофибринолиза позволит лучше оценить риск развития ВТЭО у ОП. Предлагаемые параметры ТЭГ являются наиболее подходящими для оценки анти-тромботического эффекта НМГ.

Ключевые слова: онкология, венозная тромбоэмболия, химиотерапия, тромбоэластография, низкомолекулярный гепарин.

Контактная информация:

Петрова Ольга Юрьевна, ГБУЗ СО «СООД», olgapetrova@mail.ru, +79193768288

Суханов Владимир Александрович, ГБУЗ СО «СОКБ № 1», valex.s@mail.ru, +79221490722

Левит Дмитрий Александрович, ГБУЗ СО «СОКБ № 1», lal@okb1.ru, +79222022212

Введение

Более 200 лет назад Жан-Батист Буйо (1796–1881), затем его знаменитый ученик Арман Труссо (1801–1867) и далее германский хирург Теодор Бильрот (1829–1894) предположили и подтвердили связь между раком и венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) [1, 2, 3]. В дальнейшем тесная связь ВТЭО с онкологическими заболеваниями была окончательно подтверждена [4, 5, 6, 7].

Особенностью течения ВТЭО у онкологических пациентов (ОП) является очень высокий риск как рецидива тромбоэмболий, несмотря на проведение стандартной антикоагулянтной профилактики, так и фатального кровотечения. Так, по данным Khorana A. A. ежегодный риск рецидива тромбоза у ОП составляет 21%, а риск фатального кровотечения – 12% [8]. Все описанное выше послужило причиной того, что ВТЭО у ОП были выделены в особую группу тромбозов, а именно, cancer-associated

thrombosis, и в 2003 году была создана международная программа Frontline (Fundamental Research in Oncology and Thrombosis). В России термин онкотромбоз впервые был использован З. С. Баркаганом в 1996 году [9]. Начиная с 2001 года на регулярной основе каждые 2 года проводят международную конференцию, посвященную онкотромбозам (The International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer). В России 1-я подобная конференция состоялась в Москве в 2010 году (Научно-практическая конференция «Профилактика и лечение тромбозов вен и тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями»).

Эпидемиологические исследования показали, что химиотерапия (ХТ) является независимым и очень важным фактором риска возникновения ВТЭО у ОП [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Так, исследование более чем 17000 ОП в США выявило, что ВТЭО имели место у 12,6% в течение 12 месяцев после начала ХТ в сравнении с 1,4% у больных без ХТ [16].

В исследовании Heit J. A. et al. ХТ увеличивала частоту ВТЭО в 6,5 раз у 625 ОП, наблюдавшихся с 1976 по 1990 год [13]. Указывается, что все события ВТЭО были зарегистрированы во время проведения ХТ [14]. В своей докторской диссертации Swystun L. L. (2011 г.) показала, что химиопрепараты непосредственно активируют свёртывание крови путём повышения генерации тромбина и снижения активности естественных антикоагулянтов (активированного протеина С) [17]. У женщин с раком молочной железы риск ВТЭО значительно снижался по завершении ХТ [14, 15].

В 2007 году Khorana A. A. et al. продемонстрировали, что ВТЭО явились ведущей после основного заболевания причиной смерти (9,2%) у 4466 амбулаторных ОП, получавших ХТ [18]. Ранее проведенное перспективное исследование 4000 пациентов также показало, что ВТЭО являются независимым фактором риска смерти именно в первые циклы ХТ [19].

За последнее время наблюдается явный прирост ОП, получающих ХТ (ОПХТ). Так, только по данным отчетов нашей клиники (ГБУЗ СО «СОД»), за 2013 г. проведено на 34% больше циклов химиотерапии, чем в 2011 г. Рост ОПХТ связан в основном с внедрением в клиническую практику новых химиотерапевтических препаратов и препаратов сопровождения, способных продлить жизнь ОПХТ и улучшить качество их жизни [20, 21].

Таким образом, ОПХТ представляют собой многочисленную группу пациентов, которым показана медикаментозная тромбопрофилактика. В эту группу входит очень большая когорта амбулаторных ОП (примерно 22%) во время или между курсами ХТ [20, 22].

Факторы риска ВТЭО у ОП

Были проведены многочисленные исследования для идентификации факторов риска ВТЭО у ОП. В результате определены следующие группы факторов риска: клинические и биомаркеры. Клинические факторы риска подразделяются на связанные с пациентом, основным заболеванием и с лечением опухоли.

К факторам риска, связанных с пациентом относят: пожилой возраст (≥ 65 лет), пол (чаще женщины), раса (чаще афро-американцы), сопутствующие заболевания, ВТЭО в анамнезе, ожирение ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$) [23, 24, 25]. У ОП, как и у больных общей популяции, наличие ВТЭО в анамнезе сопряжено с повышенным риском рецидива тромбоза [26, 27, 28, 29].

К факторам риска, связанным с основным заболеванием относят: локализацию опухоли, гистологический тип, стадию заболевания, время от начала постановки диагноза рака. Первичная локализация расценивается как основной фактор из выше перечисленных.

Наиболее тромбоопасны опухоли поджелудочной железы, головного мозга, желудка [23, 30, 31, 32]. Опухоли почек, матки, яичников, лёгкого, мочевого пузыря, прямой кишки и онкогематология имеют относительно меньший риск ВТЭО. Еще меньший риск ВТЭО отмечен у больных раком молочной железы и простаты [33].

Считается, что риск ВТЭО повышен у больных с высоко агрессивными типами опухоли [32]. Состояние агрессивности опухоли оценивают с помощью гистологи-

ческой градации новообразования. Согласно гистологическому диагнозу к высоко агрессивным относят опухоли с градацией G 3 и G 4. В своем анализе Ahlbrecht J. et al. показали, что больные с градацией G 3–4 имеют в 2 раза больше событий, связанных с ВТЭО, по сравнению с опухолью с градацией G 1–2 [34].

Стадия заболевания также имеет существенное значение [33]. В большом эпидемиологическом исследовании было показано, что ОП с отдаленными метастазами имеют риск ВТЭО в 20 раз больше, чем без них. Регионарные метастазы также могут увеличивать риск ВТЭО. Так, кумулятивная вероятность ВТЭО после 6 месяцев наблюдения у ОП с локальной опухолью, регионарными и отдаленными метастазами составила 2,1%, 6,5% и 6%, соответственно, т.е. была в 3 раза больше при метастазировании ($p=0,002$) [35].

Первые 3 месяца после постановки диагноза рака являются наиболее опасным сроком для развития ВТЭО. Исследование Blom J. et al. показало, что в этот период риск ВТЭО превышает 50% [33].

Проводимое специфическое лечение онкозаболевания, а именно, хирургическое лечение, ХТ и лучевая терапия, а также терапия сопровождения (использование эритропоэтинов и стимуляторов гранулоцитопоза, установка центральных венозных катетеров или кава-фильтра) могут в значительной степени повышать риск ВТЭО. Также следует отметить, что с внедрением в клиническую практику новых химиопрепаратов значительно повысилась агрессивность ХТ относительно риска ВТЭО [20, 27, 36, 37, 38, 39].

В качестве потенциальных биомаркеров ВТЭО были идентифицированы следующие показатели: тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, Д-димеры, продукты деградации протромбина ($F1+F2$), Р-селектин, тест генерации тромбина, микрочастицы с тканевым фактором (ТФ) [40]. Несмотря на большое количество сообщений, описывающих связь выше перечисленных факторов риска ВТЭО у ОП, попытка использовать их изолированно как руководство к медикаментозной тромбопрофилактике не оправдалась [41]. В результате ASCO (American Society of Clinical Oncology) в своём последнем издании не рекомендует использовать единичные факторы риска для оценки опасности развития ВТЭО [42].

Согласно рекомендациям RUSSCO (Профессиональное Общество Онкологов-Химиотерапевтов) следует выделять дополнительные факторы риска ВТЭО у ОП как хирургического профиля, так и больных, получающих противоопухолевую терапию. К этим факторам риска относятся: клинические (возраст старше 40 лет, инфекция, ВТЭО в анамнезе, варикозная болезнь, сопутствующие заболевания: болезни сердца, сосудов, почек, ожирение, и др.), гемостазиологические (гиперкоагуляция: фибриноген $> 400 \text{ мг/мл}$, Д-димер $> 0,5 \text{ мкг/мл}$), тромбоцитоз ($> 350 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($> 11 \times 10^9/\text{л}$), анемия ($\text{Hgb} < 100 \text{ г/л}$), назначение эритропоэтина [43].

Шкалы риска оценки ВТЭО у ОП

В соответствии с факторами риска ВТЭО у ОП были созданы оценочные шкалы, согласно которым выделяют ОП с низким, умеренным и высоким риском ВТЭО [25, 44, 45].

Таблица 1. Прогностическая модель расчета риска ВТЭ при проведении химиотерапии (Khorana AA et al. Blood 2008; 111 (10):4902–4907)

Фактор риска	Число баллов
Рак желудка, поджелудочной железы	2
Рак легкого, лимфома, опухоли женской репродуктивной системы, мочевыделительной системы	1
Рак молочной железы, колоректальный рак, опухоли головы и шеи	1
Содержание тромбоцитов в крови до начала химиотерапии $\geq 350 \times 109/\text{л}$	1
Гемоглобин $< 100 \text{ г/л}$ и/или использование эритропоэтинов	1
Содержание лейкоцитов в крови $> 11 \times 109/\text{л}$	1
Выраженное ожирение (индекс массы тела выше $\geq 35 \text{ кг/м}^2$)	1
Риск ТГВ	Сумма баллов
• низкий (ожидаемая частота около 0,3%)	0
• средний (ожидаемая частота около 2%)	1–2
• высокий (ожидаемая частота около 6,7%)	≥ 3

В 2008 году Khorana A. A. et al. опубликовали работу, в которой предложили шкалу комплексной оценки риска ВТЭО у ОПХТ (Табл. 1). Впоследствии эту шкалу стали называть «Khorana-Score», которая получила мировое признание [25]. ASCO рекомендует использовать именно Khorana-Score в качестве оценки риска ВТЭО у ОПХТ [42].Табл. 1

В 2010 году другая группа исследователей the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) предложила включить в оригинальную Khorana-Score два дополнительных биомаркера: Д-димер и Р-селектин [44]. По предлагаемой шкале CATS через 6 месяцев наблюдения у ОБ, имеющих ≥ 5 баллов, ВТЭО обнаружили у 35% больных, 3 балла – у 10,3% и, 0 баллов – у 1%. В скором времени ожидается окончательная оценка этой шкалы. Однако, следует отметить, что, если Д-димеры технически может определять почти любая лаборатория, то Р-селектин мало доступен для рутинной лабораторной практики.

Исследователи группы PROTECT (PROphylaxis of ThromboEmbolism during CHemoTherapy) предложили свою модификацию Khorana-Score, которая в настоящий момент находится на стадии изучения [46].

Выводы. Несмотря на последние позитивные достижения в плане создания комплексных оценочных шкал риска ВТЭО у ОП, использование их для прогноза далеко не оптимальное. Консенсус относительно оценки риска онкотробоза – это приоритетное направление в терапии сопровождения ОПХТ. Особенно важным является создание дополнительных оценочных шкал, которые позволили бы не только улучшить качество прогноза развития ВТЭО, но и определить адекватность назначенной медикаментозной тромбопрофилактики.

В России нет своих шкал риска, нет рекомендаций онкологических сообществ по использованию имеющихся шкал. Ассоциация Флебологов России предлагает использовать Khorana-Score для оценки риска ВТЭО у ОПХТ [43].

Патофизиология ВТЭО у ОБ

Детальный механизм ВТЭО у ОП недостаточно хорошо изучен из-за гетерогенности данной группы пациентов. Однако, как со времен Вирхова, так и по настоящее время, одним из основным пусковых моментов считается гиперкоагуляция крови (ГКК), а уже затем – снижение синтеза естественных антикоагулянтов, стимуляция агрегационных свойств тромбоцитов и повреждение эндотелия [33]. Значение ГрК в развитии ВТЭО подтверждается хотя бы тем, что назначение антикоагулянтов, – препаратов, удлиняющих время свертывание крови, значительно снижает частоту развития ВТЭО [20].

Дословно под гиперкоагуляцией крови понимают укорочение времени свертывания крови [47]. Антонимом (противоположным значением) гиперкоагуляции является слово гипокоагуляция крови, т.е. удлинение времени свертывания крови. К сожалению, в последнее время происходит подмена временного понятия ГрК в силу того, что изменения в рутинных тестах коагулограммы (АПТВ, ПВ, ТТ, фибриноген) в сторону укорочения свертывания крови составляют 1–3 сек. Это не может служить достоверной основой для диагностики ГрК [48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55]. Дополнительным существенным недостатком этих тестов является то, что они позволяют оценивать только плазменный гемостаз без учета клеточных элементов крови. В то время как известно огромное значение тромбоцитов, лейкоцитов и, даже, эритроцитов в развитии ВТЭО, особенно у ОП [25, 57]. Кроме того, полностью игнорируется вклад системы фибринолиза в развитие ВТЭО [56, 57, 58, 59, 60].

В последнее время в качестве показателей ГрК или претромботического состояния используют такие показатели, как: повышение концентрации факторов свертывания крови (фибриноген, FVIII и т.д.), маркеры тромбинемии (растворимый фибрин, Д-димер, тромбин-антитромбиновый комплекс, фрагменты 1+2, фибри-

нопептид А, Р-селектин и т.д.), приобретенную резистентность к протеину С и/или повышенную концентрацию микрочастиц (тканевой фактор), высвобождаемыми клетками опухоли и тромбоцитами [61, 62, 63, 64, 43].

Возникает вопрос, применять ли медикаментозную антитромботическую профилактику, у больных с высокой концентрацией продуктов действия тромбина (современное понимание ГрК) при наличии удлинения времени свертывания крови (истинная гипокоагуляция крови)? По последним рекомендациям АССР высокий риск кровотечения (замедление времени свертывания крови) или присутствие геморрагического осложнения (все эти термины подходят под понятие гипокоагуляции крови или гемофилия) являются противопоказанием к назначению антикоагулянтов [65].

В настоящее время в медицине РФ нет стандартов об объеме исследования системы гемостаза, в том числе, у ОП. Рутинные тесты исследования системы гемостаза – это и сложившаяся практика и требование медикоэкономических стандартов (последние 2012 г.), на которые, хоть они и не являются обязательными, ориентируются сейчас и лечащие доктора и страховые организации. Данные тесты могут свидетельствовать о дефиците фактора/ов свертывания крови и опасности кровотечения, об опасности же тромбоза они не сигнализируют.

Таким образом, оценка такого интегрального показателя как время свертывания крови по тромбинемии и/или концентрации отдельно взятых факторов свертывания крови, и/или по результатам рутинных тестов, выполняемых в плазме, лишенной форменных элементов крови, без учета влияния фибринолиза на процесс гемостаза, лишена перспективы как в плане диагностики риска, так и в плане профилактики ВТЭО.

В последнее время все больше позиционируется индивидуальная диагностика риска ВТЭО на основании комплекса интегральных показателей системы гемостаза и фибринолиза (так называемая «precision medicine» – высокоточная медицина) [66, 67].

Наиболее объективным и приближенным к клинике лабораторным тестом оценки системы гемостаза и, соответственно, риска ВТЭО считают тромбоэластографию или тромбоэластометрию крови (ТЭГ) [57, 68, 69, 70]. ТЭГ была предложена Hartet Н. в 1948 году и определяла вязкоэластические свойства крови во время процесса её свертывания (рис.1) [71]. Основной причиной

долгой непопулярности ТЭГ являлось непонимание того, как нарушения в различных звеньях свертывания крови комплексно влияют на параметры показателей ТЭГ [72, 73]. В 1980 году впервые было показано важное значение использования ТЭГ для диагностики сложных изменений в системе гемостаза при пересадке печени [74, 75]. С тех пор ТЭГ стал рутинно использоваться для мониторинга системы гемостаза у больных отделений интенсивной терапии [56, 57, 58, 76, 78, 79].

Уникальность ТЭГ заключается в том, что данный тест в течение 10–60 минут путём исследования цельной крови отображает наиболее полную картину состояния системы гемостаза и фибринолиза, а также их взаимодействие друг с другом [80, 81, 82, 83, 84].

Недостатком оригинального метода ТЭГ являлось то, что он был предназначен, главным образом, для диагностики опасности геморрагических осложнений у хирургических больных и целенаправленной их профилактики и терапии [85, 86]. Этот тест «не видел» ГрК.

Существует модифицированный метод ТЭГ [98], суть которого заключается в изменении соотношения объемов CaCl₂ и цитратной крови в пользу увеличения объёма крови по сравнению с добавляемым CaCl₂. Результатом модификации была большая точность диагностики ГрК (рис. 2) [87].

Угнетение фибринолиза является независимым фактором риска ВТЭО, в том числе, и у ОП, имеющих многочисленные другие факторы риска [79, 88].

Существует достаточно много способов диагностики состояния фибринолитической системы. Суть этих способов сводится к следующему: (1) определение времени лизиса уже сформированного сгустка фибрина [89, 90, 91]; (2) измерение концентрации плазминогена (предшественника плазмина), продуктов действия плазмина (продукты деградации фибриногена/фибрина), активаторов и/или ингибиторов плазминогена/плазмина в плазме крови [92]. Основным недостатком указанных аналогов служит то, что ни один из перечисленных способов не оценивает степень влияния фибринолиза на сам процесс свертывания крови. Другими словами, эти способы не предназначены для оценки прямой роли фибринолиза в нарушении свертывания крови, которое может привести к таким грозным клиническим проявлениям, как массивное кровотечение или тромбоз. Другим существенным недостатком является длительность выполне-

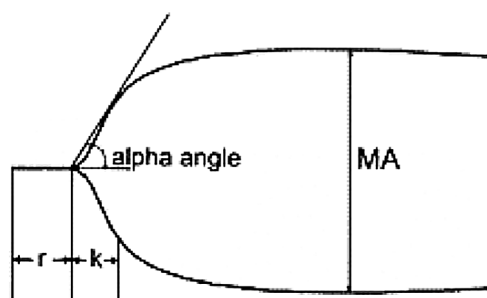


Рисунок 1. Пример тромбоэластографии и исследуемых параметров (r)

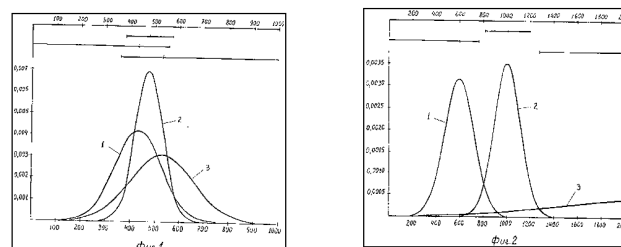


Рисунок 2. Диагностика гиперкоагуляции (Фиг. 1. До модификации. Фиг. 2. После модификации. 1 – гиперкоагуляция; 2 – нормокоагуляция; 3 – гипокоагуляция)

ния этих методов (1,5–24 часа) и их себестоимость, что затрудняет их использование в широкой практике.

Существует также модифицированный метод ТЭГ для оценки системы фибринолиза [99], который более наглядно позволяет выявлять как гипофибринолиз (риск тромбоза), так и гиперфибринолиз (риск кровотечения) [93].

Предварительные сравнительные исследования (по коэффициенту корреляции Пирсона r) показаний ТЭГ (комплексная оценка выраженности ГрК и угнетения фибринолиза) с баллами по Khorana-Score выявили следующее: между балльной оценкой Khorana-Score и фибринолизом имела место выраженная отрицательная корреляция ($r = -0.62$; $p < 0.035$); в то же самое время отрицательная корреляция между показателями Khorana-Score и ГрК была менее выражена ($r = -0.49$; $p < 0.05$) [94].

Таким образом, представляется перспективным использовать показатели ТЭГ, а именно активность фибринолиза и ГрК, в качестве рутинного интегрального метода оценки системы гемостаза и фибринолиза для выявления риска ВТЭО у ОПХТ.

Медикаментозная тромбопрофилактика у ОПХТ.

При решении вопроса о назначении медикаментозной антитромботической профилактики ВТЭО у ОПХТ наиболее логичной является комплексная оценка риска ВТЭО. В исследовании PROTECT [46] 12% б-х имели риск ВТЭО ≥ 3 балла. В этой подгруппе ВТЭО имело место у 11,1%, получающих плацебо и 4,5% в группе б-х, получающих надропарин. У б-х, имеющих низкий риск ВТЭО (≤ 1 балла), преимущество медикаментозной тромбопрофилактики было минимальным. Аналогично, в исследовании George et al. было показано, что в подгруппе высокого риска ВТЭО (ВТЭО ≥ 3 балла) применение семулопарина приводило к снижению ВТЭО с 5,4% до 1,4%. А в группе низкого риска (≤ 1 балла) не было статистически достоверной разницы между исследуемой и контрольной (плацебо) группой больных (1% против 1,3%) [95]. В обоих исследованиях не было значимой разницы по опасности кровотечения. Был сделан вывод, что целесообразно включать в исследования по медикаментозной профилактике ВТЭО пациентов с изначально низким риском данного осложнения по известным шкалам. Несмотря на положительные данные использования этих шкал риска ВТЭО у больных раком, авторы считают необходимым дальнейший поиск возможности индивидуализации риска ВТЭО для данной группы пациентов [41].

ASCO, NCCN и ESMO недавно опубликовали свои рекомендации по онкоассоциированным тромбозам [42, 96, 97]. ASCO (2013) рекомендует оценивать риск ВТЭО с помощью балльной шкалы до начала ХТ и в процессе лечения. Рекомендации NCCN предлагают оценивать соотношение риск/польза медикаментозной профилактики ВТЭО у ОПХТ с риском ≥ 3 балла. ESMO рекомендует

брать во внимание возможность медикаментозной тромбопрофилактики у амбулаторных ОП с высоким риском ВТЭО. Целевая тромбопрофилактика, основанная на наиболее точной оценке риска ВТЭО, – это явный шаг вперед.

С целью возможности индивидуализированной оценки ВТЭО у ОП мы решили оценить параметры ТЭГ (ГрК и гипофибринолиз) для определения антитромботического эффекта низкомолекулярного гепарина (НМГ).

Методы: Мы изучили 78 ОП (женщины – 47, средний возраст – 56 лет) с высоким риском ВТЭО по Khorana-Score (≥ 3 балла) до ХТ. Исследования крови делали до и через 3–4 часа после инъекции НМГ (дальтепарин натрия 5000 МЕ в сутки). Изучали следующие ТЭГ параметры (ТЕГ 5000, США): R – время начала реакции (наша модификация, патент РФ № 2015515, норма = 660–970 с), фибринолиз (наша модификация, патент РФ № 2358657, норма = 60–120%). Чтобы оценить комплексно взаимодействие этих двух параметров, мы решили ввести балльную оценку. Мы присвоили: 1 балл когда параметр R был менее 500 сек и 1 балл при фибринолизе менее 40%. В случае укорочения этих показателей ниже означенных значений начинали терапию НМГ.

Результаты: До назначения НМГ в 38% ОП имели умеренную/выраженную ГрК (средний балл = 0,5), и в 80% – умеренное/выраженное угнетение фибринолиза (средний балл = 0,95): общий балл (ОБ) составил 1,45. Следовательно, угнетение фибринолиза является ведущим фактором риска ВТЭО у ОП. На пике действия НМГ ОБ снизился на 64% ($p < 0,01$). У 10% больных с ОБ = 1,0 мы увеличили дозу НМГ до 5000 МЕ х 2 раза в день. В результате, контроль параметров ТЭГ показал сокращение ОБ на 14% от первоначального. Таким образом, дополнительная медикаментозная коррекция системы гемостаза и фибринолиза снижает ОБ на 78% от первоначального уровня.

Выводы: Гипофибринолиз является одним из основных рисков ВТЭО. Комбинированная оценка гиперкоагуляции крови и гипофибринолиза позволит лучше оценить риск развития ВТЭО у ОП. Предлагаемые параметры ТЭГ являются наиболее подходящими для оценки антитромботического эффекта НМГ.

Таким образом, консенсус относительно оценки риска онкотромбозов – это приоритетное направление в терапии сопровождения ОПХТ. Несмотря на последние достижения, следует отметить, что позитивные значения существующих прогностических шкал риска ВТЭО у ОПХТ являются субоптимальными. Особенно важным является создание дополнительных оценочных шкал в зоне умеренного риска ВТЭО у ОПХТ. Возможно, более широкое использование параметров ТЭГ позволит решить эту проблему. Также необходимо учитывать риск кровотечения, чтобы рассчитать соотношение польза/риск проводимой тромбопрофилактики у индивидуального больного. Все это позволит осуществить профилактику ВТЭО по принципу «precision medicine» (высокоточная медицина), что в настоящее время является краеугольным камнем новой антираковой системной терапии.

Литература:

- Boillaud J. B. De la obliteration des veines et de son influence sur la formation des hidropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general // Arch. Gen. Med.— 1823—Vol. 1—P. 188–204.
- Trousseau A. Phlegmasia Alba Dolens // In.: Balliere J. B. Ed. Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris, 2nd edition. Paris, Balliere.— 1865.— Vol. 3.—P. 654–712.
- Billroth T. Lectures on surgical pathology and therapeutics: a handbook for students and practitioners. // 8th ed. London: The New Sydenham Society— 1878.—P. 1877–8.
- Баркаган З. С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных // Поддерживающая терапия у онкологических больных. Европейская школа по онкологии / Под ред. Личиницер М.— М.: Арго, 1996.— С. 217–224.
- Фокин А. А., Важенин А. В. Венозный тромбозмболический синдром у онкологических больных: диагностическое значение и меры профилактики // Третья конференция ассоциации флебологов России: Материалы. Ростов-на-Дону, 2001.—С. 186.
- Monreal M., Fernandez-Llamazares J., Perandreu J. et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers // Thromb. Haemost.— 1997.— Vol. 78 (5).—P. 1316–1318.
- Heit J. A., O'Fallon W. M., Petterson T. M. et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study // Arch. Intern. Med.— 2002.— Vol. 162 (11).—P. 1245–1248.
- Khorana A. A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer // Thromb. Res.— 2010.— Vol. 125 (6).—P. 490–493.
- Баркаган З. С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных // Поддерживающая терапия у онкологических больных. Европейская школа по онкологии / Под ред. Личиницер М.— М.: Арго, 1996.— С. 217–224.
- Nadir Y., Hoffman R., Brenner B. Drug-related thrombosis in hematologic malignancies // Rev. Clin. Exp. Hematol.— 2004.— Vol. 8 (1).—E. 4.
- Silverstein M. D., Heit J. A., Mohr D. N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study // Arch. Intern. Med.— 1998.— Vol. 158.—P. 585–593.
- Moor RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis // J. Clin. Oncol.— 2011. Vol. 29.—P. 3466–73.
- Heit J. A., Silverstein M. D., Mohr D. N. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study // Arch. Intern. Med.— 2000. Vol. 160.—P. 809–815.
- Levine M. N., Gent M., Hirsh J. et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer // N. Engl. J. Med.— 1988.— Vol. 318.—P. 404–407.
- Saphner T., Tormey D. C., Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer // J. Clin. Oncol.— 1991.— Vol. 9.—P. 286–294.
- Khorana A. A., Dalal M., Connolly G. C. et al. Incidence and Predictors of Venous Thromboembolism (VTE) Among Ambulatory High-Risk Cancer Patients Undergoing Chemotherapy in the United States // <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.27772/pdf>.
- Swystun L. L. Modulation of hemostatic pathways by breast cancer chemotherapy agents // A Thesis for the Degree Doctor of Philosophy. McMaster University. August, 2011.
- Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // J. Thromb. Haemost.— 2007.— Vol. 5 (3).—P. 632–634.
- Sørensen H. T., Møllekjær L., Olsen J. H. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism // N. Engl. J. M.— 2000. Vol. 343 (25).—P. 1846–1850.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.201.
- McKarnay L. Advances in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer // NE Oncology Issue— 2006 // http://www.newevidence.com/oncology/entries/Advances_in_the_Treatment_of_Metastatic/
- Fitch K. and Pyenson B. Cancer Patients Receiving Chemotherapy: Opportunities for Better Management // <http://publications.milliman.com/research/health-rr/pdfs/cancer-patients-receiving-chemotherapy.pdf>.
- Khorana A. A., Conolly G. C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patients with cancer // J. Clin. Oncol.— 2009.— Vol. 27 (29).—P. 4839–4847.
- Khorana A. A., Francis C. W., Culacova E. et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients // Cancer.— 2007. Vol.— 110. P. 2339–2346.
- Khorana A. A., Kuderer N. M., Culacova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // Blood.— 2008.— Vol. 111.—P. 4902–4907.
- Heit J. A., Mohr D. N., Silverstein M. D. et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study // Arch. Intern. Med.— 2000.— Vol. 160.—P. 761–768.
- Kröger K., Weiland D., Ose C. et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients // Ann. Oncol.— 2006.— Vol. 17.—P. 297–303.
- Mandala M, Clerici M, Corradino I, et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the «SENDO experience» // Ann. Oncol.— 2012. Vol. 23. P. 1416–1421.
- Tateo S., Mereu L., Salamano S. et al. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk // Gynecol. Oncol.— 2005. Vol. 99.—P. 119–25.
- Chew H. K., Wun T., Harvey D., et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers // Arch. Intern. Med.— 2006. Vol. 166 (4).—P. 458–64.
- Khorana A. A., Francis C. W., Culacova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // J. Thromb. Haemost.— 2007.— Vol. 5.—P. 632–4.
- Wun T., White R. H. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism // Best. Pr. Res. Clin. Haematol.— 2009. Vol. 22.—P. 9–23.

33. Blom J., Doggen C. Malignancies, prothrombotic mutation, and the risk of venous thrombosis // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – P. 715–722.
34. Ahlbrecht J., Dickmann B., Ay C. et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results the Vienna Cancer and Thrombosis Study // *J. Clin. Oncol.* – 2012. Vol. 30. – P. 3870–5.
35. Dickmann B., Ahlbrecht J., Ay C. et al. Regional lymph node metastases are strong risk factor for venous thromboembolism: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study // *Haematologica*. – 2013. Vol. 98. P. 1309–1314.
36. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients with bevacizumab // *J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 91. – P. 173–180.
37. Choueri T. K., Schutz F. A., Je Y. et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2280–2285.
38. Cavo M., Zamagni E., Cellini C. et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy // *Blood*. – 2002. – Vol. 100. – P. 2272–2273.
39. Petrelli F., Cabiddu M., Borgonovo K. et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Ann. Oncol.* – 2012. Vol. 23. – P. 1672–1679.
40. Pabinger I., Thaler J., Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer // *Blood*. – 2013. – Vol. 122. – P. 2011–2018.
41. Khorana A. A., McCrae K. R. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update // *Thromb. Res.* – 2014. – Vol. 133 (S2). – P. 35–38.
42. Lyman G. H., Khorana A. A., Kuderer N. M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. P. 2189–2204.
43. RUSSCO. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозмболических осложнений у онкологических больных // Практические рекомендации. – Версия 2013. – С. 372–376.
44. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – P. 5377–5382.
45. Königsbrügge O., Pabinger I., Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) // *Thromb. Res.* – 2014. – Vol. 133 (S2). – P. 39–43.
46. Verso M., Agnelli G., Barni S. et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score // *Intern. Emerg. Med.* – 2012. – Vol. 7. – P. 291–292.
47. translate.academic.ru
48. Шилова Ю. Н., Шилова А. Н., Кармадонова Н. А. и др. Изменение показателей коагуляционного гемостаза у онкологических больных // *Сибирский онкологический журнал*. – 2013. – Приложение 1.
49. Sun N. C., McAfee W. M., Hum G. J. Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. Part I. Coagulation studies // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1979. – Vol. 7. – P. 10–6.
50. Nand S, Fisher SG, Salgia R, Fisher RI. Hemostatic abnormalities in untreated cancer: incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complications // *J. Clin. Oncol.* – 1987. – Vol. 5. – P. 1998–2003.
51. Bucchieri G., Ferrigno D., Ginardi C. et al. Haemostatic abnormalities in lung cancer: prognostic implications // *Eur. J. Cancer*. – 1997. – Vol. 33. – P. 50–55.
52. Johnson M. J., Walker I. D., Sproule M. W. et al. Abnormal coagulation and deep venous thrombosis in patients with advanced cancer // *Clin. Lab. Haematol.* – 1999. – Vol. 21. – P. 51–54.
53. Sallah S., Wan J. Y., Nguyen N. P. et al. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 828–233.
54. Sallah S, Husain A, Sigounas V et al. Plasma coagulation markers in patients with solid tumors and venous thromboembolic disease receiving oral anticoagulation therapy // *Clin. Cancer. Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 7238–7243.
55. Miller G. J., Bauer K. A., Howarth D. J. et al. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2. – P. 2107–2114.
56. Суханов В. А. и др. Принципы мониторинга системы гемостаза и медикаментозной коррекции свертывания крови у реанимационных больных // *Интенсивная терапия*. – 2009. – 3 (17) – С. 176–178.
57. Haas C. E. Monitoring Anticoagulation Therapy in the Critically Ill // *The Society of Critical Care Medicine (SCCM)*. – April 2008.
58. Суханов В. А., Петрова О. Ю., Левит А. Л. Значение клинической гемостазиологии в интенсивной терапии // *Интенсивная терапия и анестезия*. – 2014. – № 1 (6). – С. 43–46.
59. Moore H. B., Moore E. E., Gonzalez E. et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: The spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy // *J. Trauma Acute Care. Surg.* – 2014. – Vol. 21. – Epub ahead of print.
60. Sukhanov V. A., Petrova O. Y. Application of thromboelastography parameters for the prediction of venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy // *Thromb. Res.* – 2014. – Vol. 133 (S2). – S 203.
61. Rickles F. R., Falanga A. Activation of clotting factors in cancer // *Cancer Treat. Res.* – 2009. – Vol. 148. – P. 31–41.
62. Falanga A., Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer // *Hamostaseologie*. – 2012. – Vol. 32. – P. 115–125.
63. Falanga A., Tartari C. J., Marchetti M. Microparticles in tumor progression // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 129 (Suppl. 1). – S132–6.
64. Наместников Ю. А. Диагностика гиперкоагуляции с помощью теста генерации тромбина // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Санкт-Петербург. Февраль 2012 г.
65. Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M. et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. – 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. – 2012. – 141. – 7S–47S.
66. Kinasevitz G. Coagulopathy of the critically ill // XXIV ISTH Congress. Amsterdam, June 29–July 4, 2013.
67. Johansson P. I., Sørensen A. M et al. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study //

- Critical Care.— 2011.— Vol. 15.— R272
<http://ccforum.com/content/15/6/R272>.
68. Marchal G., Leroux M. E., Samama M.—Atlas de Thrombodynamographie: Editeur SPEI. Paris, 1960.
 69. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of bedside thrombelastography (ROTEM) // Eur J Cardiothorac Surg.— 2007.— Vol. 31.— P. 1052–1057.
 70. Bowbrick V. A., Mikhailidis D. P., Stansby G. Value of Thromboelastography in the Assessment of Platelet Function // Clin. Appl. Thromb. Hemos.— 2003.— Vol. 2.— P. 137–142.
 71. Hartet H. Blutgerinnungstiden mit der Thromboelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren // Klin Wochenschr.— 1948.— Vol. 26.— P. 577–583.
 72. Hunt and B.J., Lyons G. Thromboelastography should be available in every labour ward // Int. J. Obst. Anesth.— 2005. Vol. 14.— P. 324–327.
 73. Salooja N., Perry D. J. Thrombelastography // Blood. Coagul. Fibrinolysis.— 2001.— Vol. 12.— P. 327–337.
 74. Kang Y. G. et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation // Anesth. Analg.— 1985.— Vol. 64.— P. 888–896.
 75. Wohlauer M. V., Moore E. E., Harr J. et al. A standardized technique for performing thromboelastography in rodents // SHOCK.— 2011.— Vol. 36 (5)— P. 524–526.
 76. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anesthesiology // EJA.— 2013.— Vol. 30 (6)— P. 270–382.
 77. Schlomp C. J. Chances and problems of whole blood testing and other options to estimate functional fibrinogen and coagulopathy in practice // 22nd International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. Marseille, France. 6–9 July 2014. Book of abstracts.— IS13.
 78. Samama S. M. Perioperative management of massive bleeding // 22nd International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. Marseille, France. 6–9 July 2014. Book of abstracts.— IS14.
 79. Sukhanov V., Petrova O.. Fibrinolysis and osmolar GAP in critically ill patients. // 22nd International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. Marseille, France. 6–9 July 2014. Book of abstracts.— P. 13.
 80. Gorlinger K., Dirkmann D., Solomon C. et al. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability // Br. J. Anaesth.— 2012. P. 1–9. doi:10.1093/bja/aes374 / <http://bj.a.oxfordjournals.org/content/early/2012/10/30/bja.aes374.full.pdf+html> /.
 81. Tanakaa K. A., Badera S. O., Gorlinger K. Novel approaches in management of perioperative coagulopathy // Curr. Opin. Anesthesiol.— 2014.— Vol. 27.— P. 1–9.
 82. Weber C. F., Gorlinger K., Meininger D. et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. // Anesthesiology.— 2012.— Vol. 117.— P. 531–547.
 83. Lee J. W., Yoo Y. C., Park H. K. et al. Fresh frozen plasma in pump priming for congenital heart surgery: evaluation of effects on postoperative coagulation profiles using a fibrinogen assay and rotational thromboelastometry // Yonsei. Med. J.— 2013. Vol. 54.— P. 752–762.
 84. Dekker S. E., Viersen V. A., Duvekot A. et al. Lysis onset time as diagnostic rotational thromboelastometry parameter for fast detection of hyperfibrinolysis // Anesthesiology.— 2014.— Vol. 121 (1)— P. 89–97. doi: 10.1097/ALN.0000000000000229.
 85. Ronald A. and Dunning J. Can the use of thromboelastography predict and decrease bleeding and blood and blood product requirements in adult patients undergoing cardiac surgery? // Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.— 2005. Vol. 4.— P. 456–463; originally published online Jul 11, 2005. DOI: 10.1510/icvts.2005.115154.
 86. Gabrielli A. et al. Civetta, Taylor, and Kirby's Manual of Critical Care.— 2012 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER business.
 87. Суханов В. А. и Коряков И. О. Способ определения гиперкоагуляции крови // Лабораторное дело.— 1985.— N 12.— с. 722–724.
 88. Spiezia L., Campello E., Rossetto V. et al. Hypofibrinolysis in patients with venous thromboembolism and cancer // Tromb. Res.— 2010.— Vol. 125.— P. 166–191.
 89. Перлик Э. Метод фибриновых пластинок по Аструпу и т. д. Антикоагулянты.— Медицина, Ленинградское отделение, 1965.— с. 341–349.
 90. Перлик Э. Эуглобулиновый метод. Антикоагулянты.— Медицина, Ленинградское отделение, 1965.— с. 341.
 91. Spalding G. J. et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of «bedside» thrombelastography (ROTEM) // Eur. J. Cardiothorac. Surg.— 2007.— Vol. 31. P. 1052–1057.
 92. Kolde H. J. Haemostasis. Physiology, Pathology, Diagnostics.— Pentapharm Ltd., Basel/Switzerland, 2nd edition.— 2004.— P. 120–126.
 93. Sukhanov V. A., Bauman N. N., Levit A. L. Hyperfibrinolysis: its express diagnosis and role in the development of haemorrhagic syndrome after cardiopulmonary bypass // Cor. Vasa.— 1988. Vol. 30 (6)— P. 442–446.
 94. Sukhanov V. A. and Petrova O. Y. Application of thromboelastography parameters for the prediction of venous thromboembolism in cancer patient receiving chemotherapy // Thromb. Res.— 2014.— Vol. 133 (S.2)— PS 203.
 95. George D. J., Agnelli G., Fisher W. et al. Venous Thromboembolism Prevention with Semuloparin in Cancer Patients Initiating Chemotherapy: Benefit-Risk Assessment by VTE Risk in SAVE-ONCO // Blood.— 2011.— ASH Annual Meeting Program and Proceedings.
 96. Streiff M. B., et al // NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf; 2013.
 97. Mandala M., Falanga A., Roila F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMP Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol.— 2011.— Vol. 22.— Suppl 6: vi85–92.
 98. Пат. 2015515 Российская Федерация. Способ определения гиперкоагуляции крови / Суханов В. А., Коряков И. О., Амон Е. П.; заявитель Диагностический центр, патентообладатель Суханов В. А. заявл. 10.09.1991; опубл. 30.06.1994.
 99. Пат. 2015515 Российская Федерация. Способ прогнозирования и диагностики гиперфибринолиза / Суханов В. А.; заявитель и патентообладатель Суханов В. А. заявл. 27.08.2007; опубл. 20.06.2009.