

Торакоабдоминальное  
отделение РОНЦ  
им. Н.Н. Блохина РАМН,  
Гемостазиологическая  
группа КДЛ РОНЦ  
им. Н.Н. Блохина РАМН,  
Москва

# Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике

Канд. мед. наук М.Д. Тер-Ованесов, канд. мед. наук А.В. Маджуга

*... Эпидемиологические исследования, проведенные у онкологических больных, показали, что венозные тромбозы на различном уровне выявляются у 10–15% пациентов.*

*... Посмертные исследования показали, что частота венозных тромбозов у пациентов с диссеминированным опухолевым процессом достигает 40–50%.*

Взаимосвязь тромботических осложнений и онкологических заболеваний длительное время привлекали к себе внимание ученых. Впервые элементы патогенеза этой взаимосвязи были представлены известным парижским врачом Armand Trousseau в 1861 г. в его знаменитой лекции о сочетании phlegmasia alba dolens и опухолевой кахексии [34]. Как ни парадоксально, но позднее сам лектор диагностировал у себя диссеминированный рак желудка на основании развития у него мигрирующего тромбоза глубоких вен голени. С тех пор сочетание у пациента мигрирующего тромбоза вен и наличие опухолевой патологии известны в медицине под названием «синдрома Труссо», а предшествующее манифестации опухоли появление тромботических осложнений – «тромботической маской».

В связи с ростом канцерофобии все хорошо знают, что онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смерти, особенно в развитых странах. Однако, даже среди врачей мало кому известно, что второй по частоте причиной смерти у пациентов онкологического профиля являются тромбоэмболические осложнения.

Причем, как уже отмечалось выше, эта взаимосвязь характеризуется как прямой, так и обратной зависимостью. Так, скрытые формы рака часто манифестируют развитием мигрирующих тромботических осложнений (ТО), что подтверждает гипотезу Труссо. Причем, в группе пациентов с идиопатическими формами тромбоза, т. е. при отсутствии установленных причин развития, частота последующего выявления онкопатологии составляет, согласно различным исследователям, до 10% [5]. Вместе с тем, распространенные формы рака также характеризуются широким спектром нарушений свертывающей системы крови от венозных тромбозов до развернутой клинико-лабораторной картины ДВС-синдрома.

Таким образом, учитывая взаимосвязь онкологических заболеваний и нарушений свертывающей системы, онкологи и врачи смежных специальностей должны уметь прогнозировать течение основного заболевания с учетом всех возможных осложнений.

Механизм развития нарушений системы гемостаза достаточно сложен и включает множество взаимосвязанных факторов на различном уровне гемокоагуляции. Пусковыми факторами могут быть как собственно реакция организма на развитие неоплазии, так и более специфические факторы: выброс в кровяное русло высокоактивного тканевого тромбопластина, активаторов фибринолиза, а также поступление в кровоток специфических прокоагулянтов [10]. Причем повышение уровня опухолевых тканевых тромбопластинов является маркером опухолевого роста и свойственно практически всем солидным опухолям. Помимо этого, клиническую значимость также имеют различные фибринолитические субстанции, такие как плазминоген, активаторы плазминогена урокиназного типа и его ингибиторы (РАI-1, анексин-II). В последнее время все большее значение в клинической практике при исследовании активации тромбообразования приобретают другие факторы: D-димер, фибринопептид-A, фактор VIIa, фрагменты протромбина 1–2, а также комплекс тромбин-антитромбин [13].

Как при любом виде тромбоза, пусковым механизмом является сочетание патологических факторов, известное под названием триады Вирхова:

- стаз,
- повреждение эндотелиальной выстилки сосуда,
- гиперкоагуляция крови.

В случаях онкологической патологии основным фактором является состояние гиперкоагуляции, обусловленное развитием самой опухоли, и связанных с этим нарушениями гомеостаза. Вторым по значимости фактором является стаз, обусловленный несколькими причинами. В первую очередь это длительная иммобилизация пациентов, обусловленная либо объемом и характером оперативного вмешательства,

**Таблица 1. Рандомизированные исследования частоты развития тромбозов глубоких вен при использовании низкомолекулярного фракционированного гепарина (НМГ) и нефракционированного гепарина (НФГ) (отдельно исследованы группы больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями)**

Исследование	Используемый препарат	Злокачественные опухоли (%)		Доброкачественные опухоли (%)	
		НМГ, %	НФГ, %	НМГ, %	НФГ, %
EFSG (1988) [33]	Fraxiparin	4,2	5,4	2,0	3,9
Gallus A. et al. (1993) [15]	Heparinoid	10,4	14,9	-	-
Kopenhagen K. (1992) [23]	Sandoparin	10,6	-	3,9	
Bergqvist D. et al. (1995) [7]	Fragmin 2500 ЕД	14,9	-	~8,2	
	Fragmin 5000 ЕД	8,5	-	~3,0	

либо распространенностью процесса. Причем в развитии локального стаза немаловажную роль играет непосредственное прораствание опухолью сосудистой стенки. Наиболее характерен такой вид нарушения для рака почки с прорастванием сосудистой стенки и развитием опухолевого тромба, что отмечается у 5–9% пациентов [26].

**ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

Эпидемиологические исследования, проведенные у онкологических больных, показали, что венозные тромбозы на различном уровне выявляются у 10–15% пациентов [17, 26]. По данным V.V. Kakkar и соавт. [19], при использовании высокоэффективного метода диагностики с применением фибриногена, меченного изотопом <sup>125</sup>I, частота тромбоза глубоких вен голени у онкологических пациентов выявлялась в 41% случаев, тогда как в группе пациентов общехирургического профиля она достигала лишь 26%. Посмертные исследования показали, что частота венозных тромбозов у пациентов с диссеминированным опухолевым процессом достигает 40–50% [11]. Наиболее часто венозные тромбозы выявляются у пациентов с раком тела и хвоста поджелудочной железы [32].

Достаточно закономерным является тот факт, что увеличение частоты тромбозов в группе с онкопатологией ведет к увеличению количества тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), достигая 20% [18]. По данным О.Д. Мишнева (2000), более чем у половины пациентов ТЭЛА остается не диагностированной при жизни [3].

Согласно данным М.С. Rasmussen и соавт. [28], основными предрасполагающими факторами развития массивной тромбоэмболии является сочетание онкологической патологии с выполнением расширенных хирургических вмешательств.

Частота развития тромботических осложнений различается в зависимости от вида опухоли. Наиболее часто эти изменения развиваются у пациентов с муцино-продуцирующими аденокарциномами, локализуемыми в ЖКТ (желудок, поджелудочная железа), легких (как мелкоклеточный, так и немелкоклеточный рак легкого), яичниках. Реже такие нарушения отмечаются при раке молочных желез, почек или предстательной железы. Причем частота развития венозных тромбозов при различной локализации опухоли коррелирует с частотой развития тромбоэмболических осложнений [11, 17, 24, 27].

**Частота тромбоэмболических осложнений в зависимости от локализации первичной опухоли**

Локализация опухоли	Частота ТЭЛА (%)
Поджелудочная железа	28
Легкие	27
Желудок	13
Ободочная кишка	3
Молочные железы (пременопауза)	1–2
Молочные железы (постменопауза)	3–8
Предстательная железа	2
НПО	1
Все локализации	10–15

Приведенные выше данные созвучны с материалами мета-анализа, выполненного A.S. Gallus [14]. Согласно его данным, в нескольких независимых исследованиях по изучению эффективности профилактики тромботических осложнений у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на брюшной полости, отмечается выраженная тенденция к увеличению частоты тромбозов в группе больных, оперированных по поводу онкопатологии (табл. 1). В целом послеоперационный ТГВ при онкологической патологии встречается у 66–67% пациентов, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии [4, 22, 27]. Особая опасность послеоперационных тромбозов глубоких вен заключается в том, что до 80% их протекает бессимптомно, зачастую манифестируя развернутой клиникой ТЭЛА [1].

Следует также отметить, что даже после удачно проведенного лечения частота ретромбоза у онкологических пациентов превышает аналогичные показатели у пациентов общего профиля. Так, согласно данным V. Kakkar и соавт. [20], при удовлетворительных результатах лечения тромбозов глубоких вен частота ретромбоза в группе с онкопатологией составила 1,78%, тогда как в контрольной группе данное осложнение отмечалось лишь в 0,63%.

Однако даже среди онкологических больных, у которых риск развития тромботических и связанных с ними эмболических осложнений значительно выше, отмечается разница в частоте развития этих осложнений. В первую очередь это обусловлено характером и агрессивностью проводимого лечения. Так, хирургическое лечение, само по себе несущее высокий риск развития венозного тромбоза и тромбоэмболии, в сочетании с активным онкологическим процессом характеризуется более значительным риском развития этих

**Таблица 2. Факторы риска развития венозных тромбозов (ВТ)**

Факторы риска	Частота ВТ (%)	Ссылка
Иммобилизация	<b>14</b>	Prandoni P. (1997)
Онкохирургия	<b>20–40</b>	Gallus A. (1997)
Химиотерапия	<b>8–10</b>	Levin M.N. (1997)
Гормонотерапия	<b>2</b>	Schmitt M. (1999)
Постоянный венозный катетер	<b>3–21</b>	Bona R. (1999)

грозных осложнений. Причем даже при выполнении одинакового объема операции риск развития тромбоза у онкологических пациентов выше более чем в 3 раза [14, 21]. Другими факторами риска являются такие факторы, как проведение химио- и гормонотерапии, длительная иммобилизация пациентов (например, при паллиативном лечении метастазов в кости), наличие постоянного венозного катетера, особенно в бассейне бедренной вены (табл. 2).

Наиболее известными факторами, повышающими риск развития венозных тромбозов у онкологических пациентов, являются:

- **длительная иммобилизация пациентов;**
- **хирургические вмешательства;**
- **химиотерапия или гормонотерапия;**
- **локализация опухоли в области малого таза;**
- **длительная установка центрального венозного катетера.**

### **Профилактика тромботических осложнений**

Для профилактики тромботических осложнений в настоящее время используются различные методы. Условно их можно разделить на специфические (медикаментозные) и неспецифические. Специфические методы включают применение антикоагулянтов прямого и непрямого типов, воздействующих на плазменное звено системы гемостаза, а также низкомолекулярные декстраны (реополиглюкин, реомакродекс) и дезагреганты, воздействующие преимущественно на тромбоцитарное звено (аспирин, трентал, курантил).

К группе неспецифических профилактических мероприятий относятся методы, позволяющие воздействовать на наиболее тромбогенные зоны – поверхностные и глубокие вены нижних конечностей. В основе этих методов лежит уменьшение объема периферического венозного русла в сочетании с повышением скорости венозного кровотока и тонуса мускулатуры – применение электростимуляции икроножных мышц, эластичное бинтование голени, применение интермиттирующей пневмокомпрессии голени.

Наибольшей эффективностью в лечении тромботических осложнений обладают прямые антикоагулянты, производные гликозаминогликанов. Причем эта группа также может быть условно разделена на две подгруппы:

- гепарин – нефракционированный (НФГ);
- фракционированные или низкомолекулярные производные гепарина (НМГ).

Следует отметить, что наиболее известный и длительно применяемый препарат гепарин обладает рядом

существенных недостатков:

- низкая биодоступность (не превышает 29%);
  - малопредсказуемый антикоагулянтный эффект;
  - возможность развития гепариноиндуцированной тромбоцитопении, что в сочетании со специфическим поражением костного мозга, либо на фоне проводимой химиотерапии может осложнить течение заболевания;
  - необходимость постоянного контроля АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени) для оценки эффекта и коррекции используемых доз;
  - необходимость ежедневного подсчета тромбоцитов.
- К низкомолекулярным производным гепарина относятся несколько препаратов: клексан (эноксапарин), фраксипарин (надропарин), фрагмин (дальтепарин), ревипарин и др.

Наиболее известным и широко применяемым низкомолекулярным гепарином является препарат фирмы «Aventis Pharma» – Clexane (клексан). Необходимо отметить, что это первый из используемых НМГ, одобренный к применению в клинической практике таким известным институтом по контролю за медикаментами, как Администрация по продуктам и лекарствам (FDA) в США.

Основными преимуществами применения НМГ являются:

- более низкая частота применения НМГ (1–2 раза в сутки) по сравнению с НФГ (3–4 раза в сутки), что обусловлено более длительным периодом полувыведения препарата;
  - 95% биодоступность при подкожном введении;
  - более селективное действие НМГ, связанное со специфическим воздействием на плазменные факторы свертывания (Ха);
  - отсутствие необходимости в лабораторном контроле;
  - воздействие на клеточное звено гемостаза путем снижения тромбоцитарной внутрисосудистой агрегации, что кардинальным образом отличает НМГ от НФГ;
  - предполагаемый антинеопластический эффект применения НМГ, отмеченный в исследованиях P. Prandoni (1992), R. Hull (1992). Впервые об улучшении отдаленных результатов лечения при применении НМГ при диссеминированном раке легкого сообщили L.R. Chahinian и соавт. (1985) [8]. Впоследствии, на основании анализа работ P. Prandoni (1992), R. Hull (1992), была выдвинута гипотеза [16] о непосредственном ингибирующем эффекте НМГ на опухолевый рост, что не описано для НФГ. Это послужило толчком к началу многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, посвященного этой проблеме [5].
- Необходимо сделать ремарку, что различные НМГ характеризуются различной продолжительностью действия. Наиболее продолжительным действием (24 ч) характеризуется клексан, что позволяет применять его однократно, в то время как фрагмин и фраксипарин характеризуются более коротким действием (17 ч), что требует их двукратного применения. Это положение подтверждают и данные фармакокинетических исследований о том, что различные НМГ обладают различными фармакологическими характеристиками и эффективностью и не являются взаимозаменяемыми.

Обзор литературы, посвященной проблемам профи-

**Таблица 3. Рандомизированные исследования применения низкомолекулярного фракционированного гепарина (НМГ) и нефракционированного гепарина (НФГ) в хирургической практике**

Автор	Исследуемый НМГ	Пациенты с онкологической патологией (%)	Частота ТГВ (%) (НМГ)	Частота ТГВ (%) (НФГ)
Bergqvist D. et al., (1988)	<b>Dalteparin</b> (Fragmin)	63,6	5,5	8,3
Samama C. et al., 1988	<b>Enoxaparin</b> (Clexane)	30	3,2	5,0
Boneu, 1993	<b>Reviparin</b> (Clivarin)	52,3	4,6	4,2

лактики тромботических осложнений, опубликованный P. Claget и J. Reisch (1988) [9], включал 29 исследований сравнительного анализа применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и стандартных доз нефракционированного гепарина (НФГ) у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений. Примечательно, что во всех исследованиях пациенты с онкологической патологией были выделены в отдельные группы, учитывая высокий риск развития у них данного типа осложнений.

В большинстве исследований авторы отмечают более высокую частоту развития признаков резидуальных тромбозов у онкологических пациентов (до 17% в сравнении с остальными группами – 8%), что свидетельствует, по мнению всех исследователей, о необходимости применения более высоких доз либо большей кратности введений как НФГ, так и низкомолекулярных гепаринов.

Эффективность применения НМГ в хирургической практике с целью профилактики тромботических осложнений была показана в нескольких независимых исследованиях. Причем в некоторых работах авторы не выделяли отдельно группу пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований. Это свидетельствует о достаточной эффективности НМГ в обеих группах [табл. 3].

Данные, приведенные выше, совпадают с материалами большого рандомизированного исследования, проводившего сравнительный анализ эффективности применения различных схем НМГ (клексан 40 мг подкожно, начиная за 2 ч до операции, в течение 5–7 дней послеоперационного периода 1 раз в сутки) и НФГ (гепарин трехкратно в течение 5–7 дней по 5 тыс.ЕД) [12]. В исследование включались лишь пациенты со злокачественными новообразованиями ЖКТ (всего включено 1115 пациентов, закончили лечение по протоколу 631 пациент). Данное исследование подтвердило высокую эффективность однократного применения клексана (эноксапарина) с целью профилактики тромбоэмболических осложнений в онкохирургии (табл. 4). Причем проведение многофакторного анализа позволило сделать вывод о более высокой эффективности применения НМГ в сравнении с НФГ. Необходимо отметить, что применение клексана не увеличивало количество геморрагических осложнений, частота которых не превышала аналогичные показатели контрольной группы. В то же время в группе пациентов, получавших НФГ, отмечена гепаринозависимая тромбоцитопения IV степени.

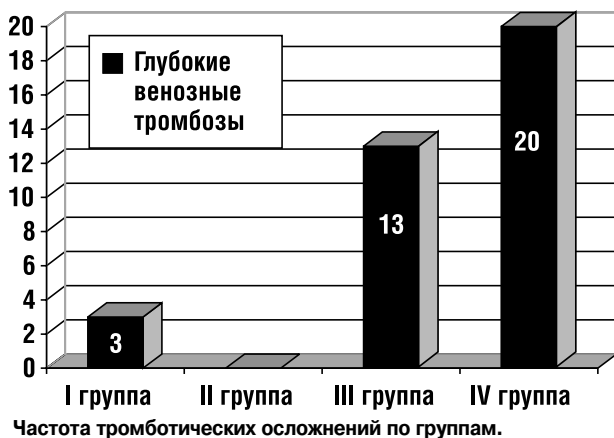
В Российском онкологическом научном центре также проводилось исследование сравнительной оценки эффективности применения клексана (20 мг подкожно) в различных вариантах (дооперационное введение препарата за 2 ч до вмешательства – 1-я группа и через 8 ч после вмешательства – 2-я группа) с применением стандартных доз НФГ (гепарин по 5 тыс. ЕД 4 раза в день – 3-я группа) [2]. В качестве контроля привлечены пациенты с соответствующим объемом вмешательства, у которых не проводилась медикаментозная профилактика (4-я группа). В качестве основных показателей использовали следующие данные: концентрацию фибриногена, протромбиновый индекс, растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ), продукты деградации фибриногена (FDP-test), уровень антитромбина 3 (АТ3), АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, активность фактора 4 тромбоцитов, а также показатели геморрагических хирургических осложнений (интраоперационная кровопотеря, частота развития раневых гематом).

Авторы отметили достоверное снижение частоты развития нарушений системы гемостаза в 1-й и 2-й группах. Причем наибольшая эффективность отмечена в 1-й группе. Необходимо особенно выделить тот факт, что улучшение показателей отмечалось как по динамике изменений уровня фибриногена крови, так и по показателям скрытого тромбообразования – динамике изменений РКМФ, ПДФ.

Другим, крайне важным эффектом применения клексана явилось воздействие препарата на клеточное звено гемостаза – внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов. Причем, если в 3-й и 4-й подгруппах отмечены признаки повышения степени агрегации тромбоцитов, а также повышение концентрации фактора 4 тромбо-

**Таблица 4. Эффективность применения клексана в сравнении с нефракционированным гепарином с целью профилактики послеоперационных тромботических осложнений** (многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование)

Осложнения	НФГ (n=319)	НМГ (n=312)
ТГВ	56 (17,6%)	45 (14,4%)
ТГВ+ТЭЛА	2 (0,6%)	0 (0%)
Летальность	0 (0%)	1 (0,3%)
Всего	58 (18,2%)	46 (14,7%)



цитов в плазме, то в 1-й и во 2-й группах отмечено снижение этого и других показателей.

Таким образом, применение НМГ клексан с высокой степенью достоверности снижает интенсивность хронического внутрисосудистого свертывания крови у онкологических пациентов. Препарат оказывает положительное воздействие как на плазменное, так и на тромбоцитарное звенья гемостаза, что отражается и на клинических показателях развития тромботических осложнений (рисунок). Так, если в исследуемых группах частота развития ТО была на достаточно низком уровне (с учетом небольших статистических групп), то в группах с применением НФГ и контрольной отмечено соответственно 4- и 7-кратное увеличение этих показателей (оценить достоверность разницы не представляется возможным в связи с небольшим количеством наблюдений в группах).

Необходимо также отметить, что высокая эффективность применения клексана сочетается с достаточной безопасностью его применения у пациентов с онкологической патологией, даже после выполнения полост-

ных вмешательств. В исследовании не отмечено увеличения операционной кровопотери, а также частоты развития раневых гематом в послеоперационном периоде. Однако здесь необходимо сделать ремарку, что в 1-й группе больных, получавших клексан за 2 ч до вмешательства, все же отмечалось увеличение данного осложнения до 20%, в сравнении с 7% во 2-й группе больных, получавших первую инъекцию препарата лишь через 8 ч после вмешательства. Эти данные нельзя считать достоверными в связи с малым количеством наблюдений в сравниваемых группах. Однако их все же необходимо учитывать при планировании времени введения препарата. Главным фактором такого подхода является стандартизация методик превентивной расширенной лимфодиссекции при большинстве эпителиальных солидных опухолей торакоабдоминальной локализации. В основе данного типа вмешательств лежит превентивное моноблочное удаление первичного очага и зон регионарного лимфогенного метастазирования в пределах фасциальных футляров. Такой объем вмешательства характеризуется обширным пересечением мелких кровеносных и лимфатических сосудов в зоне операционного поля, что может увеличивать частоту развития геморрагических осложнений, особенно в клиниках, располагающих небольшим опытом подобных вмешательств. Эти данные в сочетании с опытом предоперационного применения препаратов гепарина (как НФГ, так и НМГ) должны ориентировать клиницистов на выбор начала использования антикоагулянтов (за 12 ч до вмешательства, либо через 8 ч после него), адекватно распространенности заболевания и объему планируемого вмешательства.

В настоящее время все большее внимание придается стандартизации методов профилактики послеоперационных венозных тромбозов у хирургических пациентов. С этой целью на Российском Консенсусе, подготовленном ведущими хирургами нашей страны и

**Таблица 5. Степени риска развития послеоперационных тромботических осложнений**

(по С. Samata, 1999, в модификации Российского Консенсуса по профилактике послеоперационных венозных тромбозных осложнений)

РИСК	ФАКТОРЫ, связанные с	
	характером операции	исходным состоянием
Низкий (I A)	I. Неосложненные вмешательства, продолжительностью до 45 мин	A. Отсутствуют
Умеренный (IB, IC, IIA, IIB)	II. Большие вмешательства неонкологического характера	B. Возраст > 40 лет Варикозные вены Прием эстрогенов НК Постельный режим > 4 дней Инфекция Ожирение
Высокий (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	III. Расширенные вмешательства онкологического характера (гастрэктомии, резекции панкреас, резекции ободочной или прямой кишки, операции на тазовых органах и т. д.	C. Онкологические заболевания ТГВ и ТЭЛА в анамнезе Паралич конечностей Тромбофилии

посвященном этой проблеме, в качестве основы предложено использовать шкалу оценки степени риска развития послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, предложенную С. Samama и соавт. (1999) [31]. Согласно этой шкале, проводится стратификация пациентов с учетом объема вмешательства и исходного состояния пациента (табл. 5) на 3 подгруппы: с низкой, средней и высокой степенью риска. Причем все пациенты с онкологической патологией (исходное состояние – С) попадают в подгруппы со средним либо высоким риском и обязательной необходимостью применения лекарственной профилактики.

Способы профилактики тромбоэмболических осложнений, на основании рекомендаций Российского Консенсуса, следует выбирать, сообразуясь со степенью риска, определенной дооперационно (табл. 6). Причем профилактика осложнений должна быть комплексной и включать как фармакологические препараты, так и методы физикальной профилактики. Только такой подход, воздействующий на различные механизмы и этапы тромбогенеза, может реально снизить риск таких осложнений и улучшить результаты лечения.

В целом, стандартом в лечении тромботических осложнений у онкологических пациентов является назначение НМГ с последующим переходом, в случае необходимости (проведение послеоперационной лучевой или химиотерапии, длительное стояние центрального катетера) на непрямые антикоагулянты (синкумар, неодикумарин), продолжительностью до 3 мес. Причем, как на фоне введения НМГ, так и после перехода на пероральные препараты, пациент может получать терапию в амбулаторных условиях, ориентируясь лишь на показатели МНО (Международное Нормализованное Отношение – характеризует отношение протромбинового времени пациента к протромбиновому времени нормальной плазмы) [25]. Назначение непрямых антикоагулянтов в этой группе пациентов не увеличивает риск

развития геморрагических осложнений по сравнению с неонкологическими пациентами.

В некоторых случаях на фоне развития тромботических осложнений у пациентов выявляются противопоказания к проведению терапии антикоагулянтами. В эту группу входят пациенты с опухолями головного мозга, метастазами в ЦНС, инфильтративными формами рака органов ЖКТ при наличии глубокого изъязвления либо геморрагических осложнений в анамнезе и т.д. В таких экзквизитных случаях клиницист должен в первую очередь думать о возможности профилактики фатального осложнения – массивной тромбозомии легочной артерии. Для этой клинической ситуации наиболее эффективным и, при наличии достаточного опыта, безопасным методом является установка кава-фильтра [18].

### ПРИМЕНЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Несмотря на высокую эффективность применения медикаментозной профилактики, до сих пор многие клиницисты достаточно консервативно относятся к применению гепарина и его производных в раннем послеоперационном периоде. Поэтому достаточно актуальным остается применение различных механических средств профилактики венозных тромбозов. К ним относятся достаточно широко применяемые в практическом здравоохранении методы: эластическое бинтование нижних конечностей, особенно икроножных мышц, электростимуляция икроножных мышц и интермиттирующая пневматическая компрессия голени. Однако результаты применения неспецифических методов профилактики тромбозов глубоких вен в онкологической практике не показали улучшения результатов, в отличие от общей хирургии. Так в рандомизированном исследовании I.L. Rosenberg и соавт. [30] сравнивалась эффективность применения НФГ в умеренных дозах с интервалом 8 ч между введениями и применение неспецифической электростимуляции икроножных мышц во время лапаротомии. Авторы отметили, что несмотря на сопоставимую эффективность обеих методик у неонкологических пациентов, применение электростимуляции у онкологических больных оказалось малоэффективным. Некоторые из выводов этой работы также были подтверждены в другом рандомизированном исследовании [6], в котором сравнивалась эффективность применения эластического бинтования ног у онкологических и общехирургических пациентов. Авторы отметили практически двукратное увеличение частоты ТГВ в 1-й группе, что также свидетельствует о неадекватности применения эластического бинтования у пациентов, оперированных по поводу онкопатологии (табл. 7).

В целом, согласно данным P.G. Clagett и J.S. Reisch [9], применение различных методов неспецифической профилактики послеоперационных ТО позволило снизить частоту развития тромбоза глубоких вен у онкологических пациентов в сравнении с пациентами, у которых не проводилось никакой профилактики (12,8% против 21% в группе контроля). Эти данные лишней раз свидетельствуют о том, что профилактика ТГВ должна носить комплексный характер, с применением как специфических, так и неспецифических методов. Именно

**Таблица 6. Способы профилактики послеоперационных тромботических осложнений** (Российский Консенсус по профилактике послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2000)

Степень риска	Способ профилактики
Низкая	Ранняя активизация больных Эластическая компрессия нижних конечностей
Умеренная	НМГ (клексан 20 мг) 1 раз в день подкожно или НФГ 5000 ЕД 2–3 раза в день подкожно Длительная пневмокомпрессия ног
Высокая	НМГ (клексан 40 мг) 1 раз в день подкожно или НФГ 5000–7000 ЕД 3–4 раза в день подкожно + Физикальные методы профилактики
Особые случаи	Лечебные дозы НМГ (клексан) или НФГ + Парциальная окклюзия НПВ (Имплантиция кава-фильтра)

**Таблица 7. Рандомизированные исследования эффективности применения методов неспецифической профилактики развития послеоперационных тромботических осложнений**

Исследование	Метод профилактики	Онкологические заболевания (%)	Доброкачественные заболевания (%)
Rosenberg I.L. (1975) [30]	Контроль	19/32 (59%)	20/57 (35%)
	ЭСГ	8/13 (62)	6/37 (16%)
	НФГ	1/21 (5)	3/34 (9%)
Allan A. (1983) [6]	Контроль	21/52 (40%)	16/51 (31%)
	Бинтование нижних конечностей	10/48 (21%)	5/49 (10%)
Roberts V.C., Cotton L.T. (1974) [29]	Контроль	8/20 (40%)	12/32 (39%)
	Пневмокомпрессия голени	2/23 (9%)	4/24 (17%)

такое сочетанное воздействие на различных уровнях тромбогенеза может позволить реально снизить частоту такого достаточно грозного осложнения, способного свести на нет все усилия врачей.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромботические осложнения являются «сосудистым проявлением» онкогенеза, протекая параллельно течению основного заболевания, либо даже предшествуя ему клинически. Причем отмечается достаточно очевидная корреляция степени злокачественности опухоли и характера и распространенности тромботических осложнений. В этой связи сочетание факторов местной распространенности опухоли (местнораспространенные формы рака составляют до 80% случаев) и хирургического либо комбинированного лечения лишь потенцируют «тромбогенный эффект».

Существует ли реально эффективный выход из этого порочного круга?

Опыт, накопленный на сегодняшний день, позволяет утвердительно ответить на этот вопрос. Основным залогом проведения успешной терапии является разработка и стандартизация комплексной терапии тромботических осложнений, включающей медикаментозные и неспецифические методы профилактики.

На сегодняшний день стандартом проведения медикаментозной коррекции системы гемостаза и профилактики тромботических осложнений является применение низкомолекулярных гепаринов (клексан) в адекватных дозах, с учетом риска развития тромботических осложнений. Такой подход, аккумулирующий в себе знания и накопленный опыт, способен свести к минимуму частоту развития этих зачастую фатальных осложнений и сохранить жизни многих пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Маджуга А.В., Сомова О.В., Елизарова А.Л., Астахова В.М. // ДВС-синдром в онкологии // *Materia Medica*. – 1997. – №1 (13). – С. 45–52.
2. Маджуга А.В., Сомова О.В., Кононенко Л.П. и др. // Влияние клексана на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у онкогинекологических больных // *Анестезиол. реаниматол.* – 2000. – №2. – С. 54–56.
3. Российский Консенсус по профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. – М., 2000.
4. Савельев В.С., Яблоков Ю.Г., Кириенко А.И. *Тромбоэмболия легочной артерии*. – М.: Медицина, 1979.
5. Agnelli G. *Venous Thromboembolism and cancer: two-way clinical association* // *Thromb. Haemostasis*. – 1997. – Vol. 78 (1). – P. 117–120.
6. Allan A., Williams J.T., Bolton J.P., LeQuesne L.P. // *The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis* // *Brit. J. Surg.* – 1983. – Vol. 70. – P. 172–174.
7. Bergqvist D., Burmark U.S., Flordal P.A. et al. *Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep venous thrombosis: 2500 vs 5000XaI Units in 2070 patients* // *Brit. J. Surg.* – 1995. – Vol. 82. – P. 496–501.
8. Chahinian A.P., Ware J.H., Zimmer U.N. *Update on anticoagulation carcinoma of the lung (SCCL)* // *Proc. Amer. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 4. – P. 191.
9. Clagett P.G., Reisch J.S. *Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of a meta-analysis* // *Ann. Surg.* – 1988. – Vol. 208. – P. 227–240.
10. Donati M.B., Poggi A. *Malignancy and haemostasis* // *Brit. J. Haematol.* – 1980. – Vol. 44. – P. 173–184.
11. Dvorak H.F. *Abnormalities of haemostasis in malignant disease* // *Haemostasis and Thrombosis. 3rd edition* / W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, E.W. Salzman (eds.) – Philadelphia: Lippincott, 1994. – P. 1238–1254.

12. ENOXACAN Study Group "Efficacy and safety of Enoxaparin vs unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomised multicentre trial with venographic assesment"// *Brit. J. of Surg.* – 1997. – Vol. 84. – P. 1099–1103.
13. Falanga A., Barbui T., Rickels F.R., Levine M.N. Guidelines for clotting studies in cancer patients// *Thromb. Haemostasis.* – 1993. – Vol. 70. – P. 540–542.
14. Gallus A.S. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer// *Thromb. Haemostasis.* – 1997. – Vol. 78. – P. 126–132.
15. Gallus A., Cade J., Ockelford P. et al. Orgaran or heparin for prevention of venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind randomised multicentre comparison// *Thromb. Haemostasis.* – 1993. – Vol. 70. – P. 562–567.
16. Green D., Hull R.D., Brant R., Pineo G.F. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight vs standard heparin// *Lancet.* – 1992. – Vol. 339. – P. 1476.
17. Green K.B., Silverstain R.L. Hypercoagulability in cancer// *Hematol. Oncol. Clin. North Amer.* – 1996. – Vol. 10. – P. 499–530.
18. Hillen H.F.P. Thrombosis in cancer patients// *Ann Oncol.* – 2000. – Vol. VII (Suppl. 3): ESMO, 2000.
19. Kakkar V.V., Howe S.T., Nikolaidis A.N. et al. Deep vein thrombosis of the leg: Is there a "high risk" group// *Amer. J. Surg.* – 1970. – Vol. 120. – P. 527–530.
20. Kakkar V.J., Kohen A.T., Edmondson R.A. et al. Low molecular weight vs standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery// *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 259–265.
21. Kakkar A.K., Williamson R.C.N. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients// *Seminars Thromb. Haemostasis.* – 1999. – Vol. 25. – P. 239–243.
22. Kakkar A.K., Williamson R.C.N.// *Seminars Thromb. and Hemostasis.* – 1999. – Vol. 25. – P. 239–243.
23. Koppenhagen K., Adolf J., Matthes M. et al. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery// *Thromb. Haemostasis.* – 1992. – Vol. 67. – P. 627–630.
24. Levine M.N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients, undergoing chemotherapy// *Thromb. Haemostasis.* – 1997. – Vol. 78. 133–136.
25. Levine M.N., Lee A.J.J. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients// *Seminars Thromb. Haemostasis.* – 1999. – Vol. 25. – P. 131–136.
26. Luzzato G., Schafer A.I. The prethrombotic state in cancer// *Seminars Oncol.* – 1990. – Vol. 17. – P. 147–158.
27. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer// *Thromb. Haemostasis.* – 1997. – Vol. 17. – P. 141–144.
28. Rasmussen M.C., Wille-Jorgensen P., Jorgensen L.N. Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department// *Amer. J. Surg.* – 1995. – Vol. 169. – P. 214–216.
29. Roberts V.C., Cotton L.T. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant disease// *B. M. J.* – 1974. – Vol. 1. – P. 358–360.
30. Rosenberg I.L., Evans M., Pollock A.V. Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis with low dose subcutaneous heparin or preoperative calf muscle stimulation: a controled randomised trial// *B.M.J.* – 1975. – Vol. 1. – P. 649–651.
31. Samama Ch.M., Samama M.M. Prevention of venous thromboembolism// *Congress of European Society of Anaesthesiology.* – Amsterdam, 1999. – P. 39–43.
32. Sproul E.E. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis// *Amer. J. Cancer.* – 1938. – Vol. 34. –P. 566–585.
33. The European Fraxiparin Study Group (EFSG) //Comparison of a low-molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery// *Brit. J. Surg.* – 1988. – Vol. 75. – P. 1058–1063.
34. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens// *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris.* Vol 3. – Paris: Balliere, 1865. – P. 654–712.