

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В статье рассмотрены основные препараты антикоагулянтного действия, применяемые у онкологических больных, с учетом патогенеза гиперкоагуляционного статуса у таких больных: пероральные антикоагулянты, препараты гепарина, селективные ингибиторы Ха-фактора. Описаны основные преимущества препаратов низкомолекулярного гепарина по сравнению с нефракционированным гепарином. Даны рекомендации по профилактике тромботических осложнений у онкологических больных. Представлен обзор возможных осложнений гепаринотерапии и методы их профилактики.

## Ключевые слова:

низкомолекулярный гепарин  
пероральные антикоагулянты  
гепарин-индуцированная тромбоцитопения  
профилактика тромбозов  
ингибиторы Ха-фактора

Известные механизмы взаимоотношения *тромбоцит – эндотелий – раковая клетка* являются результатом взаимодействия опухолевых клеток с путями регуляции коагуляции, тромбоцит-эндотелиальным взаимодействием, фибринолизом и продукцией цитокинов [1]. Механизмы развития гиперкоагуляции 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, выраженные опухолевыми клетками и связанными опухолью макрофагами: прокоагулянтная, фибринолитическая активность раковой клетки, взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами, эндотелием, неоангиогенез, а также проводимыми лечебными мероприятиями (химиотерапия, гормонотерапия) [2–5].

В основе патогенеза гемостазиологической паранеоплазии лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывания крови, что обеспечивается [3–5]:

- 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.

На молекулярном уровне практически не существует звена системы гемостаза, на который опухолевая клетка не оказывала бы влияния, причем это влияние направлено именно на активацию системы гемостаза [6]. Наиболее эффективными средствами, позволяющими управляемо контролировать систему гемостаза у онкологических больных, являются гепарины, в особенности низкомолекулярные фракции [4].

**На молекулярном уровне практически не существует звена системы гемостаза, на который опухолевая клетка не оказывала бы влияния, причем это влияние направлено именно на активацию системы гемостаза**

Одно из важнейших качественных отличий низкомолекулярных гепаринов (НМГ) от нефракционированного гепарина (НФГ) – способность существенно не удлинять такие показатели, как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ) и др., что связано преимущественно, по сравнению с антиАТ-III-активностью, с воздействием на фактор Ха и ингибированием внешнего пути свертывания. Эффекты НФГ развиваются посредством антиромбинового и антиХа-действия. Из-за гетерогенности своей структуры НФГ связывается с множеством белков, в т. ч. гликопротеинов на поверхности ряда клеток. Также НФГ подвержен влиянию антигепаринового фактора тромбоцитов (PF4), что может привести к возникновению гепарин-обусловленной тромбоцитопении аутоиммунного генеза [7]. Кроме того, антиромбиновый эффект НФГ реализуется через антиромбин III, что ведет к его истощению при применении больших доз или длительном применении гепарина. В отличие от НФГ, НМГ обладают преимущественно антиХа-активностью. Помимо того, НМГ обладают способностью увеличивать эндотелиальное высвобождение t-PA и активировать ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), что обуславливает его большую эффективность в меньших дозах по сравнению с НФГ (рис. 1) [4, 8, 9].

Учитывая широкое применение в клинической практике, требуется постоянный контроль над дозой и действием этих препаратов. В настоящее время разработаны достаточно надежные методы такого контроля с использованием общих коагуляционных параметров: АЧТВ, ТВ, определение антиХа-активности, а также учет динамики маркеров тромбинемии по определению содержания в плазме растворимых фибрин-мономерных комплексов [10–12].

Важнейшее преимущество НМГ – более предсказуемый антикоагуляционный эффект, что связано с большей биодоступностью, а также преимущественным влиянием на внешний путь свертывания. Однако различные препараты НМГ неодинаково влияют на систему гемостаза и, строго говоря, не являются полными аналогами.

НМГ гораздо лучше всасываются при подкожном введении, меньше связываются с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и макрофагами, в меньшей степени инактивируются тромбоцитарным фактором 4. Все это делает эффект НМГ более длительным и предсказуемым, позволяя вводить их подкожно 1–2 р/сут. Кроме того, в сравнении с НФГ НМГ обладают комплексной антикоагулянтной активностью (блокада каскада коагуляции на более ранних этапах, угнетение высвобождения фактора фон Виллебранда, увеличение высвобождения ингибитора пути тканевого фактора), что позволяет надеяться на их более высокую эффективность.

Противопоказания для применения НМГ и НФГ:

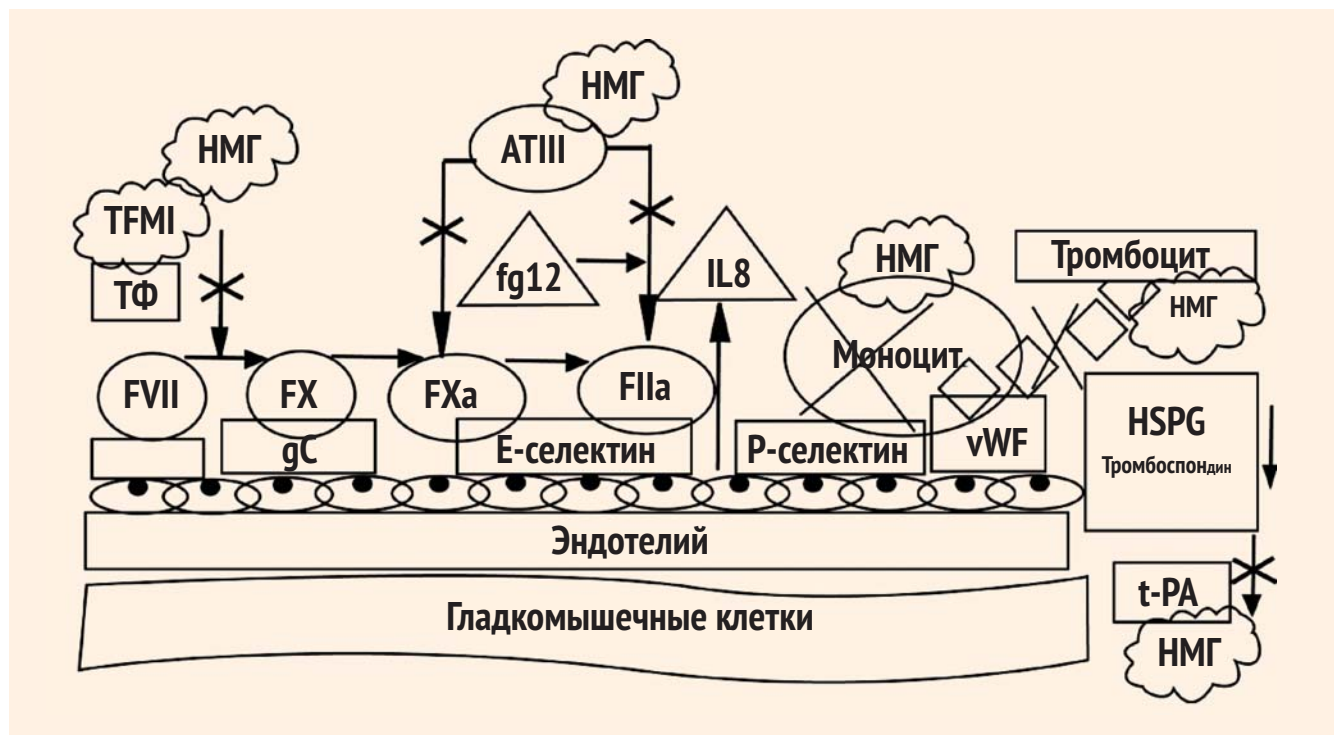
- аллергия и индивидуальная непереносимость;
- геморрагический диатез;
- содержание тромбоцитов в крови  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе;

- острые язвы желудка и кишечника;
- продолжающееся тяжелое кровотечение;
- недавнее внутричерепное кровотечение;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертония;
- тяжелое заболевание печени (в т.ч. варикозное расширение вен пищевода);
- острый бактериальный эндокардит.

**Несмотря на объединяющее название НМГ, каждый препарат данной группы обладает своими уникальными свойствами, поэтому нельзя автоматически экстраполировать результаты клинических исследований с применением одного препарата на другой**

НМГ лишены многих недостатков НФГ, что делает их привлекательной альтернативой при лечении артериальных и венозных тромбозов [13–15]. Они в меньшей степени связываются с белками плазмы, обладают лучшей биодоступностью (около 90%, у НФГ 00 38%), позволяющей вводить эти препараты подкожно без уменьшения эффекта в сравнении с внутривенным введением. НМГ обеспечивают более предсказуемый антикоагулянтный эффект, дозируются по весу больного и не требуют проведения лабораторного контроля. Несмотря на объединяющее название НМГ, каждый препарат данной группы обладает своими уникальными свойствами, поэтому нельзя автоматически экстраполировать результаты клинических исследований с применением одного препарата на другой.

**Рисунок 1.** Механизм действия НМГ



**Таблица 1.** Сравнительная характеристика различных препаратов гепаринового ряда

Препарат	Молекулярная масса (Да)	АнтиХа-активность (МЕ/мг чистой субстанции)	АнтиIIa-активность (МЕ/мг чистой субстанции)	Соотношение антиХа- и антиIIa-активности
Эноксапарин натрия	3 500–5 500	102,8	24,9	4,1
Надропарин кальция	3 600–5 000	103,6	29,9	3,5
Бемипарин натрия	3 000–4 200	80–110	5-10	8,0
Ревипарин натрия	4 500–5 000	127	36	3,5
Далтепарин натрия	5 600–6 400	167,2	64,2	2,4
Тинзапарин натрия	5 600–7 500	99,6	53,7	1,9
Цертопарин натрия	6 000–6 700	106,4	44,7	2,4
НФГ	5 000–30 000	193	193	1,0

## ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ НМГ

С химической точки зрения все гепарины представляют собой цепочки полимеров гликозаминогликанов, включающих остатки D-гликозамина и уроновой (гликуроновой или идуроновой) кислоты. НФГ представлены смесью полисахаридных цепей с молекулярной массой от 5 до 30 кДа, и большая их часть – молекулы с массой более 15 кДа. НМГ – это продукт контролируемого ферментного расщепления крупных молекул с получением цепей с массой около 5000 Да. Препараты несколько различаются в своей способности инактивировать тромбин и фактор Ха. НФГ одинаково активно блокируют и фактор Ха, и тромбин, в то время как НМГ обладают преимущественной активностью в отношении фактора Ха.

Изменение размеров молекул гепаринов повлекло изменение некоторых их биологических свойств, не связанных с блокадой коагуляции. В частности, ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток (неоангиогенез) в максимальной степени проявлялось при величине молекул в диапазоне 3–6 кДа и практически исчезало у молекул с массой более 12 кДа. В другом исследовании было отмечено различие в формировании структуры фибринового матрикса, сопровождавшееся значимым торможением формирования сосудистых тубулярных структур НМГ, но не НФГ.

**Большим преимуществом профилактики НМГ является то, что пациенты самостоятельно могут осуществить ее дома, поскольку в отличие от НФГ нет необходимости контроля дозы**

Фракционирование НФГ посредством химической или ферментативной деполимеризации позволяет получать фракции с более короткой длиной полисахаридных цепей и, соответственно, более низкой молекулярной массой. Различные НМГ имеют среднюю молекулярную массу в диапазоне от 4 000 до 7 000 Да [16].

Фракции ниже критической длины (молекулярная масса < 5 400 Да) проявляют антагонизм по отношению к активированному фактору свертывания крови Ха (антиХа-активность). Фракции выше критической длины проявляют антагонизм как в отношении Ха (антиХа), так и в отношении IIa (антиIIa) активированных факторов, как это имеет место у НФГ. Фракции с молекулярной массой ниже критической имеют значительно более продолжительный период полувыведения и большую биодоступность после подкожного введения, чем фракции с молекулярной массой выше критической [17]. Основные характеристики препаратов гепаринового ряда представлены в *таблице 1*.

НМГ сохраняют антиХа-активность, но имеют менее выраженную способность инактивировать фактор IIa. Соотношение антиХа- и антиIIa-активности для НФГ около 1:1, а для стандартных НМГ оно обычно располагается в интервале между 2:1–5:1. Особняком стоит один из новейших препаратов бемипарин натрия (Цибор), у которого это соотношение доходит до 1:8. Соответственно, он в наибольшей степени способен ингибировать каскад свертывания крови на стадии, предшествующей тромбообразованию, что теоретически может усиливать его клиническую эффективность по сравнению с дальтепарин-натрием и надропарином кальция.

Несмотря на появление в последние годы новых групп антикоагулянтов (синтетические пентасахариды, прямые ингибиторы тромбина и др.), гепарины остаются лидирующими в схемах профилактики и лечения тромбофилии.

Каждый НМГ характеризуется специфическим анти-тромботическим и геморрагическим профилем. Бемипарин натрия (Цибор) увеличивает кровопотерю в меньшей степени, чем эноксапарин в той же дозе. Также Цибор проявляет минимальную антиIIa-активность в дозах более 5 000 МЕ и не удлиняет значительно коагуляционные тесты, такие как АЧТВ, ТВ и ПВ (протромбированное время). Благодаря особенностям фракционирования бемипарин натрия имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 74,6% препарата имеет массу 2–6 кДа,

а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ. Именно низкомолекулярные фракции определяют антиХа-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций дает антиIIa-активность, т. е. активность в отношении тромбина, что повышает риск развития кровотечений.

**Большинство авторов считают более целесообразным предоперационное профилактическое применение гепаринов у онкологических больных с умеренным и высоким риском тромбогеморрагических осложнений**

НМГ считается препаратом выбора не только для лечения тромботических осложнений и профилактики тромбофилических состояний у онкологических больных, но и профилактическим средством опухолевого роста и метастазирования. При этом НМГ прост в применении, не требует постоянного лабораторного контроля, более безопасен по сравнению с препаратами других групп [18].

При этом профилактические дозы НМГ обычно не превышают 3 400 антиХа МЕ и вводятся подкожно 1 р/сут. 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 НФГ нет необходимости контроля дозы [19].

Известно, что активированный X-фактор может быть ингибирован специфическим эндогенным соединением – TFPI, который синтезируется в эндотелии сосудов и моноцитах и является одним из важнейших природных антикоагулянтов. Известно, что назначение стандартного гепарина способствует высвобождению TFPI, а НМГ даже превосходят НФГ по этому показателю. Бемипарин натрия в сравнении с НФГ и далтепарином натрия способствует более мощному высвобождению TFPI из клеток эндотелия, что усиливает противотромботическое действие препарата [1, 20, 21]. При этом высвобождение TFPI не усиливается по мере увеличения дозы бемипарина натрия. Вероятно, уже минимальные дозы бемипарина способствуют высвобождению всего пула TFPI из эндотелиоцитов. АнтиХа-активность бемипарина длится до 18 ч после однократного введения, а TFPI-эффект продолжается 6–8 ч [22]. Бемипарин натрия, таким образом, обладает рядом уникальных клинико-фармакологических свойств, позволяющих отнести препарат к новой генерации НМГ: наименьшая молекулярная масса, наибольшее соотношение антиХа/антиIIa-активности (8:1), наибольший период полувыведения и наибольшая продолжительность антиХа-активности в плазме крови, наибольшая активность в отношении стимулирования высвобождения TFPI, который потенцирует антикоагулянтный эффект бемипарина натрия.

## ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Варфарин является одним из наиболее широко применяемых оральных антикоагулянтов во всем мире благодаря в первую очередь большей, по сравнению с другими антагонистами витамина К, предсказуемости антикоагулянтного эффекта и биодоступности. Хотя варфарин остается практически единственным оральным антикоагулянтом для эффективной длительной профилактики тромбозов и тромбоземболий у пациентов с разнообразной патологией, он не стал «идеальным» противотромботическим препаратом. К основным недостаткам в первую очередь относятся необходимость постоянного контроля, что связано с трудностями подбора адекватной дозы препарата, и осложнения терапии, в частности кровотечения, которые могут оказаться и фатальными, прежде всего это относится к пожилым пациентам и пациентам с коморбидными состояниями, что особенно актуально для онкологических больных. Риск осложнений повышается и в тех случаях, когда параллельно необходимо назначение других лекарственных препаратов [22, 23].

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НМГ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

До сегодняшнего момента остается открытым вопрос о сроках и продолжительности антикоагулянтной терапии гепаринами (как НФГ и НМГ). 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 [24].

**Многочисленные исследования свидетельствуют о положительных неантикоагулянтных биологических эффектах НМГ у онкологических больных, однако механизмы этих эффектов пока остаются малоизученными**

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

Согласно всем современным рекомендациям и гайдлайнам [9, 25] в периоперативном периоде профилактики НМГ и даже НФГ показана всем онкологическим больным, при этом рекомендуемая доза НМГ – 3 400 антиХа

МЕ, НФГ – 5 000 МЕ 3 р/сут, продолжительность профилактики – не менее 1 мес. после оперативного вмешательства.

Минимальная доза гепарина – 5 000 ЕД подкожно 2 р/сут, средняя доза – 5 000 ЕД 3 р/сут (табл. 2). При этом целевой уровень АЧТВ должен составлять 1,5–2,5 и соответствовать уровню антиХа-активности 0,35–0,7 ЕД/мл.

**Таблица 2. Дозы НМГ, рекомендуемые для профилактики и лечения тромбоземболических осложнений**

Препарат НМГ	Профилактика ВТЭ		Лечение ВТЭ
	Средний риск	Высокий риск	
Бемипарин натрия	2 500 МЕ 1 р/сут	3 500 МЕ 1 р/сут	115 МЕ/кг 1 р/сут
Эноксапарин натрия	40 мг 1 р/сут	40 мг 2 р/сут	1 мг/кг 2 р/сут или 1,5 мг/кг 1 р/сут
Далтепарин натрия	5 000 ЕД 1 р/сут	5 000 ЕД 2 р/сут	200 ЕД/кг 1 р/сут или 100 ЕД/кг 2 р/сут (максимум 180 мг/сут)
Надропарин кальция	0,3 мл 1 р/сут	40–60 ЕД/кг/сут	200 ЕД/кг/сут При весе менее 50 кг – 4100 ЕД, 50–70 кг – 6150 ЕД, более 70 кг – 9 200 ЕД 2 р/сут (максимум 17 000 ЕД/сут)
Тинзапарин натрия	3500 ЕД/сут	50–75 ЕД/кг/сут	175 ЕД/кг 1 р/сут (максимум 18 000 ЕД/сут)
Ревипарин натрия	1750 ЕД/сут	4200 ЕД 2 р/сут	При весе 45–69 кг – 4200 ЕД, более 60 кг – 6300 ЕД 2 р/сут

Примечание. ВТЭ – венозная тромбоземболия.

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

С целью определения оптимального режима назначения противотромботической профилактики в периоперативном периоде нами было обследовано 889 пациенток с онкогинекологическими заболеваниями. В исследование были включены пациентки гинекологического отделения городского клинического онкологического диспансера №1 г. Москвы любого этнического происхождения с наличием показаний к оперативному лечению, соответствующие нижеперечисленным критериям:

- женщины со злокачественными новообразованиями шейки матки (РШМ) – 276 пациенток,
- женщины со злокачественными новообразованиями тела матки (РТМ) – 284 пациентки,
- женщины со злокачественными новообразованиями яичников (РЯ) – 281 пациентка,
- женщины со злокачественными новообразованиями влагалища и вульвы (РВ) – 48 пациенток.

Все больные случайным образом были распределены на четыре группы в зависимости от режима антикоагулянтной терапии:

**На правах рекламы**

**ЦИБОР®**  
БЕМИПАРИН

**Современный выбор для профилактики венозной тромбоземболии\***

- Удобство применения в клинической практике\*
- Оптимальный фармакологический профиль\*\*
- Выраженный анти тромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений\*\*

\*\* Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

\* Краткая инструкция по применению препарата Цибор®: Показания к применению: профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и переходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракарпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Разрешен к применению с 18 лет.

Противопоказания: повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная пептическая язва, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст.

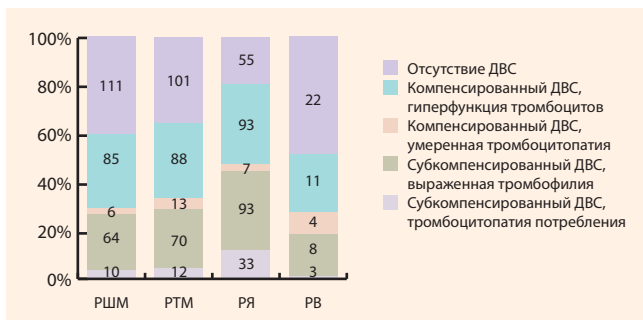
С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. Побочное действие: частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Подробная информация содержится в инструкции по применению от 07.06.2012.

Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 25.06.2011). Приложение к журналу «Травматология и ортопедия России» №1, 2012.

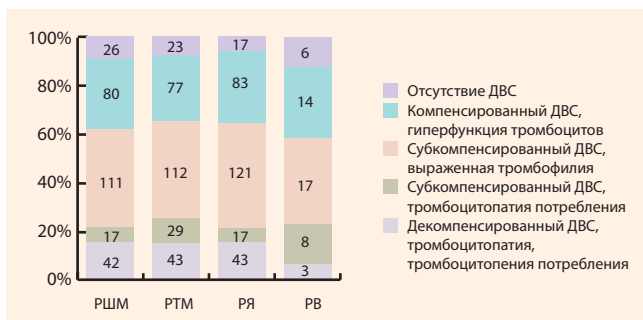
ООО "Берлин-Хемия/А. Менарини" 123317, Москва, Пресненская набережная, д.1 О. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.  
Подробная информация содержится в инструкции по применению от 07.06.2012. ЛСР-004369/09, ЛСР-004370/09  
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, http://www.berlin-chemie.ru Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.  
RU\_ZIB-01-2015\_Visual Утверждено в печать 15.06.2015

**М БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ**

**Рисунок 2.** Состояние системы гемостаза до оперативного вмешательства



**Рисунок 3.** Состояние системы гемостаза после оперативного вмешательства



**I группа** – назначен НМГ (бемипарин натрия) за 10 сут. до оперативного вмешательства 1 р/сут по 0,2 мл (3 500 МЕ), прекращение терапии за 24 ч до операции, далее 1 р/сут по 0,2 мл в течение 10 дней в послеоперационном периоде – 213 пациенток.

**II группа** – назначен НМГ (далтепарин натрия) за 24 ч до оперативного вмешательства, далее 1 р/сут по 0,2 мл (5000 МЕ) в течение 10 дней в послеоперационном периоде – 212 пациентки.

**III группа** – назначен НМГ (эноксапарин натрия) 1 р/сут по 0,4 мл (4 000 МЕ) в течение 10 дней в послеоперационном периоде – 216 пациенток.

**IV группа** – назначен НФГ по 5 000 ЕД 3 р/сут в течение 10 дней в послеоперационном периоде – 248 пациенток.

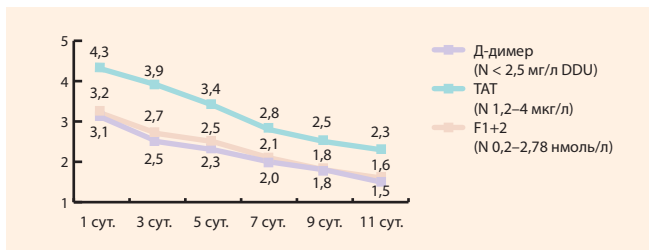
Методы оценки системы гемостаза: количественная оценка агрегации тромбоцитов в присутствии эпинефрина, ристомидина, коллагена; уровень аденозиндифосфата в различных концентрациях ( $10^{-3}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-7}$ ) с целью качественной оценки агрегации тромбоцитов и определения степени их активации. Маркеры синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и тромбофилии – Д-димер и ТАТ, фрагменты протромбина F1+2.

Первичное обследование проводилось до выполнения оперативного вмешательства вне зависимости от принадлежности к группе исследования. Доля субкомпенсированного ДВС-синдрома в зависимости от локализации и степени распространенности опухоли составила 24–45% (рис. 2).

Сразу после оперативного вмешательства доля субкомпенсированного ДВС-синдрома значительно возросла, также обнаруживаются признаки декомпенсированного ДВС-синдрома, доля таких пациенток составила 58–65% (рис. 3).

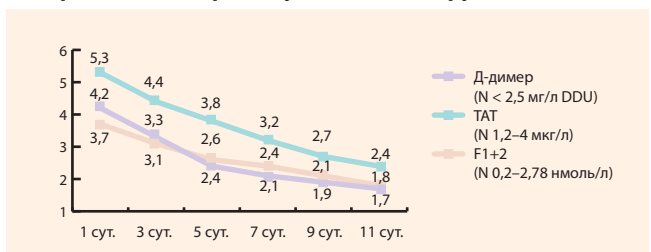
В I группе нормализация уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, PF4, F1+2) наблюдалась на 1–3-и сут. после оперативного вмешательства (рис. 4).

**Рисунок 4.** Динамика маркеров тромбофилии в послеоперационном периоде у пациенток I группы



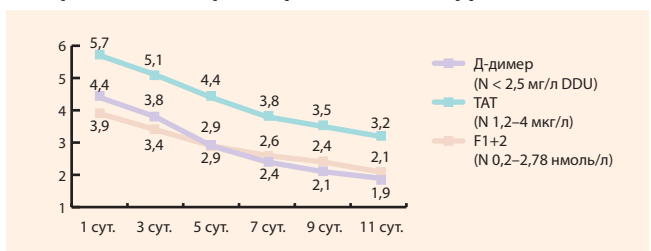
В II группе нормализация уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, PF4, F1+2) наблюдалась на 3–5-е сут. после оперативного вмешательства (рис. 5).

**Рисунок 5.** Динамика маркеров тромбофилии в послеоперационном периоде у пациенток II группы



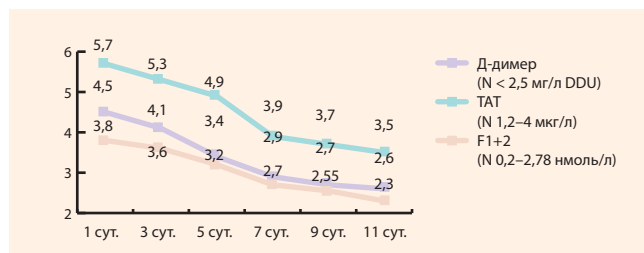
В III группе маркеры тромбофилии имели тенденцию к нормализации на 5–7-е сут. после оперативного вмешательства (рис. 6).

**Рисунок 6.** Динамика маркеров тромбофилии в послеоперационном периоде у пациенток III группы



В IV группе нормализация маркеров тромбофилии обнаруживалась только на 7-е сут. Д-димер у некоторых пациенток оставался положительным вплоть до 10-х сут. Кроме того, у 28 пациенток (13,7%) образовались обширные болезненные гематомы в месте введения препарата (рис. 7).

**Рисунок 7. Динамика маркеров тромбофилии в послеоперационном периоде у пациенток IV группы**



Таким образом, различные препараты НМГ следует рассматривать как препарат выбора в профилактике тромбозов состояний у онкологических больных, при этом Бемипарин натрия (Цибор) даже при более длительном применении не увеличивал риск геморрагических осложнений.

Применение НМГ улучшает прогноз при онкологических заболеваниях и повышает выживаемость [23]. Многочисленные исследования свидетельствуют о положительных неантикоагулянтных биологических эффектах НМГ у онкологических больных [24], однако механизмы этих эффектов пока остаются малоизученными.

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 может рассматриваться как четвертый вид лечения онкологических больных [25].



## ЛИТЕРАТУРА

- Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost*, 2008, 99: 807-18.
- Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. Монография. Триада-Х, М., РФ, 2008, 650 стр.
- Donati MB, Falanga A. Pathogenetic Mechanisms of Thrombosis in Malignancy. *Acta Haematol*, 2001, 106: 18-24.
- van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2005, Issue 3. Art. № CD003074.
- Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. *Thromb and cancer*, 2004, 30: 11-23.
- Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene*, 2003, 22: 6524-36.
- Lee AYY. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *No. J Thromb Haemost*, 2003, 1: 2273-2274.
- Воробьев А.В. Злокачественные заболевания и тромбозы. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*, 2008, 2, 7: 18-25.
- Цыб А.Ф., Сушкевич Г.Н., Балуда М.В., Воробьев А.В., Чабров А.М. Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (солидные образования). Пособие для врачей. Обнинск, РФ, 2008, 42 стр.
- Gray E, Rigby P, Behr-Gross ME. Collaborative study to establish the low-molecular-mass heparin for assay – European Pharmacopoeia Biological Reference Preparation. *Pharmeuropa Bio*, 2004, 1: 59-76.
- Макацария А.Д. и соавт. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей под ред. А.Д. Макацария. М.: МИА, 2011.
- Шилова А.Н., Лазарев А.Ф., Воробьев П.А., Баркаган Э.С., Ходоренко С.А., Котовщикова Е.Ф., Момот А.П., Буевич Е.И. Контролируемая анти-тромботическая профилактика онкотромбозов: клинико-экономический анализ. *Сибирский онкологический журнал*, 2008, 3: 74-76.
- Zacharski Leo R. Malignancy as a solid-phase coagulopathy: implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2003, 29: 239-46.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*, 2002, 100, 10: 3484-3488.
- Samama MM, Gerotziapas G. Comparative Pharmacokinetics of LMWHs. *Semin Thromb Hemost*, 2000, 26: 31-6.
- Guerrini M, Guglieri S, Naggi A, Sasisekharan R, Torri G. Low molecular weight heparins: structural differentiation by bidimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Semin Thromb Hemost*, 2007, 33: 478-87.
- Agnes YY Lee, Mark N Levine, Ross I Baker, Chris Bowden, Ajay K Kakkar, Martin Prins, Frederick R Rickles, Jim A. Julian, M Math, Susan Haley, Michael J Kovacs, and Michael Gent. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349: 146-153.
- Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 10: 2130-2135.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer a randomized controlled study. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 15: 1729-1735.
- EMA. Guidelines on Clinical and Non-Clinical Development of Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight Heparins. London: European Medical Agency; 2009. EMEA/CHMP/BMWP/11826407enfin.pdf. Accessed July 29, 2010.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and low molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 2001, 119: Suppl. 1: 64S-94S.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Ассоциация флебологов России, Всероссийское общество хирургов. М.: Медиа Сфера, 2010.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 3415-20.
- Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*, 2005 Jun, 6(6): 401-10.
- Prandoni P, Lensing AW, Buller HR et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 16: 1128-1133.