

Возможности применения низкомолекулярных гепаринов в комплексном лечении женщин с опухолями женской репродуктивной системы

А.Г. Кедрова^{1, 2}, О.Р. Шабловский², С.А. Леваков^{1, 3}, Н.С. Ванке¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России»;
Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства»; Россия 115682 Москва, Ореховый бульв., 28;

³кафедра акушерства и гинекологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Доброкачественные и злокачественные опухоли органов женской репродуктивной системы являются наиболее распространенными заболеваниями, требующими медикаментозного и хирургического лечения. При значительных размерах опухоли таза могут сочетаться с венозными тромбозами глубоких вен, что повышает риски венозных тромбозомболических осложнений, имеющих высокие риски смерти. В статье представлен анализ современной литературы по вопросам оптимальной профилактики тромбозомболии легочных сосудов у больных с опухолями женской репродуктивной системы в послеоперационном периоде. Также приведены собственные данные анализа 17 (0,7 %) случаев тромбозомболии легочной артерии, возникших за последние 5 лет после выполнения 2358 полостных гинекологических и онкогинекологических операций.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, тромбозомболия легочной артерии, лейомиома, рак яичников, рак шейки и тела матки, профилактика тромбозомболических осложнений, низкомолекулярные гепарины, Фраксипарин (надропарин кальция).

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-47-55

Possibilities of using low-molecular-weight heparin in the complex treatment of women with tumors of the reproductive system

A.G. Kedrova^{1, 2}, O.R. Shablovsky², S.A. Levakov¹, N.S. Vanke¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Medical and Biological Agency;
91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

²Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia;
28 Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia;

³Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Benign and malignant tumors of the organs of the female reproductive system are the most common diseases requiring medical and surgical treatment. They are rarely the cause of acute complications. However, the thromboembolic disease is a serious illness, sometimes causing death due to acute the pulmonary embolism. Venous thromboembolism secondary to Benign and malignant tumors of the organs of the female reproductive system should be considered in a female presenting with abdominal mass and pelvic pressure. Thromboembolic disease secondary to large tumors should be treated with anticoagulation then hysterectomy. The article presents an analysis of modern literature on optimal prevention of the pulmonary thromboembolism in patients with tumors of the female reproductive system. There are analysis data of 17 (0.7 %) cases of the pulmonary thromboembolism that occurred of 2358 gynecological and oncogynecologic patients.

Key words: deep vein thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism, the prevention of thromboembolic events, leiomyoma, cancer uteri, cervix cancer, ovarian cancer, low-molecular-weight heparin, Fraxiparine (Nadroparin calcium)

Введение

Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО) нередко наблюдаются у больных с опухолями женской репродуктивной системы (ОЖРС). Частое сочетание первичных опухолей с соматической патологией (например, венозная недостаточность, легочная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, посттром-

бофлебитический синдром) ограничивает их комбинированное лечение из-за высокого риска венозных тромбозов. Жизненно опасные осложнения в виде тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА) и инсультов встречаются от 0,5 до 6 %, но ежегодно уносят 2 жизни из 1000 больных ОЖРС в стационаре. Частота выявляемых бессимптомных тромбозов глубоких вен

у больных ОЖРС перед операцией составляет 15–40 % [1]. Эти цифры определяют актуальность анализа рисков и методов профилактики ВТЭО. В США среди 60 тыс. умерших больных в стационаре 1/3 погибла из-за развития ТЭЛА, при этом общая летальность составила около 12 % [1]. К независимым отрицательным факторам прогноза можно отнести: пре- и менопаузальный периоды, ожирение, тромбозы глубоких вен, злокачественные опухоли, обширные операции на органах таза, большой объем опухоли, расширение вен нижних конечностей, длительное время операции, соматическую патологию. В совокупности они повышали риски до 7 раз [2]. При этом точные данные статистики весьма противоречивы, их оценка затруднена, так как в каждом лечебном учреждении критерии отчетности по ВТЭО индивидуальны. Например, в медицинских документах нет разграничений на впервые возникшие клинически значимые ВТЭО или их рецидивы, нет разделения по объему проведенного лечения среди хирургических и терапевтических больных. Усложняют анализ ранняя активация послеоперационных больных и их быстрая выписка из стационара. Это приводит к развитию осложнений дома, и они не попадают в анализируемую статистику. ТЭЛА является причиной смертности в 30 % наблюдений у тучных больных ОЖРС. Сохраняется высокий риск рецидива в 1-й месяц после первого эпизода ТЭЛА [3]. Эти факторы необходимо учитывать для выбора профилактических мер, так как времени до начала лечения ТЭЛА крайне мало, период для принятия экстренных мер — около 30 мин. Сегодня разработаны рекомендации по стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений [4, 5]. Отнесение пациента к группе с низким, умеренным или высоким риском проводится с помощью бальной системы оценки статуса больной и предстоящего лечения. Одним из наиболее удобных инструментов определения риска ВТЭО в хирургии служит шкала Каприни, кратко представленная в табл. 1.

В ноябре 2015 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) выпустил рекомендации по профилактике ВТЭО [4]. В России в 2015 г. приняты Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО [5]. С их помощью после оценки рисков вырабатываются мероприятия по профилактике, ранней диагностике и лечению венозных тромбозов. Для более точной оценки состояния гомеостаза для стационарных больных рекомендованы стандартизированные лабораторные параметры коагулограммы: АПТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время), ПТВ/МНО (протромбиновое время/международное нормализованное отношение), фг, ТВ, ф. VIII, ф. IX, ф. vW, антитела (АТ), XIIa-зависимый лизис, D-димер. Всем пациенткам из групп среднего и высокого рисков

ВТЭО назначаются компрессионный трикотаж и антикоагулянтная терапия (табл. 2). Это целый терапевтический класс для онкогинекологических пациентов, так как венозный тромбоз является одним из наиболее распространенных осложнений, возникающих в процессе эволюции опухоли [8].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) стоят в первой линии терапии больных с риском ВТЭО в большинстве международных рекомендаций, результаты основных исследований по изучению их безопасности и эффективности приведены в табл. 3.

Дополнительный перспективный аспект длительного применения надропарина кальция для пациентов с солидными опухолями в том, что эти НМГ дали возможность продлить выживаемость онкологическим больным на 6 мес и более. Систематический анализ 9 НМГ показал, что уровень смертности у онкологических пациентов с различными солидными опухолями, получавших в течение 3 мес. НМГ, был на 40 % ниже, чем у больных, получавших нефракционированный гепарин [17]. В дальнейших исследованиях этот факт был подтвержден, а также установлено, что надропарин кальция имеет антимагистатическую активность, препятствуя адгезии и инвазии атипичных клеток, что связано с ингибированием Р-селектина в опухоли и изменением внеклеточных взаимодействий [18]. Этот сопутствующий эффект для онкогинекологических больных может быть очень важен для продления безрецидивной выживаемости у больных раком яичников, нуждающихся в лекарственной профилактике ВТЭО и дополнительном противoadгезивном лечебном факторе. В целом, молекулярная основа повышения гиперкоагуляции у больных раком яичников связана с избыточной экспрессией тканевого фактора, повышающего D-димер [19].

В исследовании Шуанг Хе с соавт. показано, что 14,5 % пациентов из 227 больных светлоклеточным раком яичников имели ВТЭО, что негативно сказывалось на выживаемости. ТЭЛА наблюдалась в 10 раз чаще при прогрессировании болезни, чем при начальной стадии (8,6 % против 0,8 %, $p = 0,012$). Два пациента умерли от ТЭЛА, что было подтверждено при аутопсии. Также при прогрессировании часто возникали тромбы в проксимальных венах. Большая часть ВТЭО возникла после отмены антикоагулянтов [20]. Аналогичные данные были получены в исследовании RITE (рис. 1) [21].

Эти факты свидетельствуют о том, что профилактика ВТЭО у онкогинекологических больных должна быть длительной, с периодической переоценкой рисков в зависимости от планируемого лечения. Назначая НМГ, необходимо учитывать, что эта группа препаратов весьма разнообразна и им присущи структурные фармакологические различия, которые могут приводить к разным клиническим результатам.

Таблица 1. Оценка клинических характеристик по шкале Каприни* (адаптировано из [6])
Table 1. Scale for clinical characteristics. Caprini score* [6]

1 балл 1 point	2 балла 2 points	3 балла 3 points	5 баллов 5 points
Возраст 41–60 лет Age 41–60 years	Возраст 61–74 года Age 61–74 years	Возраст не менее 75 лет Age not less than 75 years	Инфаркт головного мозга (давностью менее 1 мес) Cerebral infarction within the last month
Хирургические вмешательства до 30 дней Surgical intervention within the last 30 days	Артроскопические операции Arthroscopic surgery	Венозная тромбоземболия в анамнезе Venous thromboembolism in anamnesis	Плановое эндопротезирование суставов Planned replacement of joints
Индекс массы тела более 25 кг/м ² ** Body mass index more than 25 kg/m ²	Открытая общая хирургия (длительностью более 45 мин) Open surgery (duration more than 45 min)	Венозная тромбоземболия в семейном анамнезе Family history of venous thromboembolism	Перелом тазовых костей, бедренной кости или ноги Pelvic fracture, femur fracture, or leg fracture
Отеки ног Leg swelling	Лапароскопическая операция (>45 мин) Laparoscopic surgery (>45 min)	Фактор V (Лейдена) Factor V Leiden	
Варикозное расширение вен Varicose veins	Злокачественные опухоли Malignant tumors	Мутация гена протромбина 20210A Prothrombin 20210A mutation	
Беременность или послеродовой период (7 дней) Pregnancy or postpartum period (7 days)	Постельный режим (более 72 ч) Bed confinement (over 72 hours)	Волчаночный антикоагулянт Lupus anticoagulant	
Спонтанные аборт в анамнезе Spontaneous abortions in anamnesis	Катетеризация центральной вены или фиксирующая повязка (более 72 ч) Central vein catheterization or retentive bandage over 72 hours	Гипергомоцистеинемия Hyper-homocysteinemia	
Прием гормонов или оральных контрацептивов Receiving hormones or oral contraceptives		Гепарин-индуцированные или лекарственные тромбоцитопении Heparin-induced or drug-induced thrombocytopenia	Острые повреждения спинного мозга (<1 мес) Acute spinal cord injury (<1 month)
Соматическая патология (1 из заболеваний в анамнезе): сепсис, тяжелые легочные заболевания, в т.ч. пневмония, нарушения функции легких (ХОБЛ), острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, воспалительные заболевания органов таза в анамнезе Somatic diseases (one of the listed diseases in anamnesis): sepsis, severe pulmonary disease, including pneumonia, lung dysfunction (COPD), acute MI, CHF, pelvic inflammatory disease in anamnesis	Апноэ сна, сахарный диабет, гиповентиляция, иммобильность Sleep apnea, diabetes, hypoventilation, immobility	Тромбофилия или наличие антикардиолипидных антител Thrombophilia, or presence of anticardiolipin antibodies	

*При проведении гинекологических и онкогинекологических операций к группе умеренного и высокого рисков относятся больные, набравшие 4 и более балла [7].

**Большинство пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м² имеют средний и высокий риск развития тромбоземболии легочной артерии. Например, крайне высок риск осложнений у больных в возрасте старше 65 лет, при застойных явлениях сердечной недостаточности, имеющих в анамнезе перенесенные тромбозы, гиперкоагуляцию и индекс массы тела более 60 кг/м².

* In the case of gynecological and oncogynecological surgeries, patients scored 4 points or more are considered to have moderate or high risk [7].

**Most of the patients with body mass index more 30 kg/m² have moderate or high risk of pulmonary embolism. For example, patients over 65 years old, with congestive heart failure, thrombosis in anamnesis, hypercoagulation, and body mass index more 60 kg/m² have extremely high risk of complications.

Таблица 2. Основные препараты, применяемые для профилактики тромбоэмболии легочной артерии у пациенток, нуждающихся в хирургическом лечении

Table 2. Main drugs used for prevention of pulmonary embolism in patients who require surgical treatment

Препарат Drug	Дозировка Dosage
Эноксапарин натрия Enoxaparin sodium	40 мг в день 40 mg per day
Далтепарин натрия Dalteparin sodium	5000 Ед в день 5000 Units per day
Тинзапарин натрия Tinzaparin sodium	4500 Ед в день или 75 Ед/кг в день 4500 Units per day or 75 Units/kg per day
Надропарин кальция Nadroparin calcium	2850 Ед в сутки или 0,3 мл 2850 Units per day or 0.3 ml
Фондапаринукс натрия Fondaparinux sodium	2,5 мг в день 2.5 mg per day
Нефракционированный гепарин Unfractionated heparin	5 тыс. Ед 3–4 раза в день 5000 Units 3–4 times per day

Надропарин кальция и далтепарин натрия получают посредством дезаминирования гепарина, путем расщепления его закисью азота, а эноксапарин натрия — продукт бензилирования и щелочной обработки. Это отличает их от обычного гепарина, дает самую высокую активность против фактора Ха, который ингибирует превращение протромбина в тромбин, что приводит к более высокому соотношению Ха и Па и увеличивает активацию антитромбина. К этим эффектам добавляется незначительное антитромбоцитарное действие за счет ингибирования фактора фон Виллебранда, экспрессии Р-селектина и высвобождения ингибитора тканевого фактора модуляции сосудистого эндотелия со стимуляцией фибринолиза. Основным фармакокинетическим различием между НМГ и нефракционированным гепарином можно считать разное взаимодействие с белками плазмы, эндотелиальными клетками, тромбоцитами и макрофагами. Они имеют низкий метаболизм в печени, преимущественную почечную экскрецию, что увеличивает период полураспада почти в 4 раза и биодоступность и предсказуемость антикоагулянтного ответа. В этой связи у большинства пациентов лабораторный мониторинг показателей не требуется. Только у больных с почечной недостаточностью и массой тела менее 50 кг или индексом массы тела более 40 кг/м² целесообразно проводить измерение фактора Ха.

Надропарин кальция является самым изученным среди НМГ для больных со злокачественными опухолями и высоким риском тромбозов. Наиболее высокие риски тромбозов зафиксированы в первый год после

диагностики опухолей, что подразумевает раннее включение в схемы комбинированного лечения надрупина кальция (Фраксипарина) [22]. Препарат показал лучшие результаты в проспективном, рандомизированном, двойном слепом исследовании (рис. 2) по снижению рисков кровотечений, даже при химиотерапевтической тромбоцитопении [13].

Наш собственный опыт основывается на применении современных рекомендаций по профилактике ВТЭО, а анализ полученных осложнений, основанный на выборке данных из электронных историй болезней за 2011–2016 гг., показал всех пациенток, имевших ВТЭО в виде ТЭЛА. За 5-летний период в клинике проведено 2358 плановых операций по удалению опухолей ОЖРС. Все пациентки имели обследование вен нижних конечностей и таза, стандартную коагулограмму и, на предоперационном этапе, были полностью оценены по рискам ВТЭО. В группу с доброкачественными новообразованиями матки и яичников входили 1902 пациентки. Все опухоли по максимальному линейному размеру превышали 8 см: лейомиома матки, доброкачественные опухоли яичников (цистаденомы, цистаденофибромы, дермоидные опухоли, фибромы и эндометриоидные кисты). При этих заболеваниях у 526 (27,6 %) больных выполнены органосохраняющие операции в различных объемах удаления опухоли, из них 392 (74,5 %) операции проведены лапароскопически. У 1376 пациенток выполнена гистерэктомия в различных модификациях. В этой группе 1128 (82 %) больным операции осуществлены лапароскопически. При злокачественных опухолях (в том числе у больных раком яичников, раком тела и шейки матки, раком вульвы) проведены 456 операций, из них 24 (5,3 %) органосохраняющих, 192 (42,1 %) расширенных пангистерэктомий, 211 (46,3 %) пангистерэктомий с экстирпацией большого сальника и 29 (6,3 %) расширенных вульвэктомий. Из них 82 (17,9 %) пациенткам операции выполнялись лапароскопически. За 5-летний период развилось 17 (0,7 %) случаев ВТЭО с ТЭЛА, из них 6 случаев — у женщин со злокачественными опухолями ОЖРС и 11 случаев у пациенток с доброкачественными опухолями. Осложнения в 16 случаях возникли в стационаре на 1–5-е сутки после операций, в 1-м случае на 14-е сутки после операции у пациентки 26 лет ТЭЛА возникла дома. Смерть наступила в 3 (17,6 %) случаях. Все 3 летальных исхода наступили у женщин со злокачественными заболеваниями в возрасте 55–60 лет, имевших распространение опухоли в III стадии, объем которой превышал 25 см³. Все случаи смерти были острыми, проводимые реанимационные мероприятия, начатые не позднее 5 мин, были безуспешны.

В качестве примера отсроченного ВТЭО у молодой пациентки приводим данные из истории болезни больной К.

Большая К., 26 лет, риски ВТЭО, оцененные до операции, умеренные. 12 января 2015 г. проведена операция

Таблица 3. Основные исследования по изучению безопасности и эффективности низкомолекулярных гепаринов

Table 3. Main studies on the safety and efficacy of low molecular weight heparins

Автор Author	Препарат Drug	Число больных Number of patients	Смертность за 1-й год One-year mortality rate	Вывод Conclusion
M. Altinbas и соавт. [9] M. Altinbas et al. [9]	1. Далтепарин 5 тыс. Ед 18 vs 2. Контрольная группа 1. Dalteparin 5000 Units during 18 weeks vs 2. Control group	N = 84	47,6 % vs 71,4 %	Далтепарин улучшает выживаемость у онкологических больных Dalteparin improves survival in cancer patients
A.K. Kakkar и соавт. [10] A.K. Kakkar et al. [10]	1. Далтепарин 5 тыс. Ед vs 2. Плацебо 1. Dalteparin 5000 Units vs 2. Placebo	N = 385	54,2 % vs 59,2 %	Нет статистической разницы No significant difference
C.P. Klerk и соавт. [11] C.P. Klerk et al. [11]	1. Надропарин кальция – 6 нед vs 2. Плацебо 1. Nadroparin calcium during 6 weeks vs 2. Placebo	N = 302	60,8 % vs 72,7 %	Благоприятно влияет на выживаемость пациентов Has a positive impact on patient' survival
K. Sideras и соавт. [12] K. Sideras et al. [12]	1. Далтепарин 5 тыс. Ед vs 2. Плацебо 1. Dalteparin 5000 Units vs 2. Placebo	N = 141	61,8 % vs 60,8 %	Нет статистической разницы No significant difference
G. Simonneau и соавт. [13] G. Simonneau et al. [13]	1. Надропарин кальция – 0,3 мг vs 2. Эноксапарин 40 мг 1. Nadroparin calcium 0.3 mg vs 2. Enoxaparin 40 mg	N = 1288	Не изучалась, дозировки эквивалентны Had not been studied, the dosages were equivalent	Применяемые дозировки эквивалентны по эффективности, но на надропарине кальция (Фраксипарине) кровотечения возникали на 36,7 % реже (см. рис. 2) The dosages were equivalent in terms of their efficiency, but patients receiving Nadroparin calcium (Fraxiparine) developed bleeding 36.7% less frequently (see Figure 2)
C.P. Klerk и соавт. [11] C.P. Klerk et al. [11]	1. Надропарин кальция – 0,3 мг vs 2. Плацебо 1. Nadroparin calcium 0.3 mg vs 2. Placebo	N = 302	15,6 мес. vs 9,4 мес.	Медиана выживаемости в группе надропарина кальция (Фраксипарин) больше на 6 мес., без риска кровотечений Median survival time among patients receiving Nadroparin calcium (Fraxiparine) was 6 month higher and without the risk of bleeding
P. Mismetti и соавт. [14] P. Mismetti et al. [14]	1. Надропарин кальция – 0,3 мг vs 2. Гепарин 5 тыс. Ед × 3 раза в сутки 1. Nadroparin calcium 0.3 mg vs 2. Heparin 5000 Units 3 times per day	N = 2789	Нет данных No data	Надропарин кальция (Фраксипарин) снижает риск клинических и бессимптомных тромбозов на 68 % и 39 % в сравнении с нефракционированным гепарином Nadroparin calcium (Fraxiparine) reduces the risk of clinical and asymptomatic thrombosis by 68% and 39% respectively compared to patients receiving unfractionated heparin
Albanese и соавт. [15] Albanese et al [15]	Фраксипарин 0,3 мл vs эноксапарин 20 и 40 мг Fraxiparine 0.3 ml vs enoxaparin 20 and 40 mg	N = 60	Нет данных No data	Надропарин кальция обладает лучшей локальной переносимостью по сравнению с эноксапарином (20 и 40 мг) при профилактике венозных тромбоэмболических осложнений Nadroparin calcium calcium has the best local tolerability in comparison with enoxaparin (20 and 40 mg) in the prevention of venous thromboembolic complications

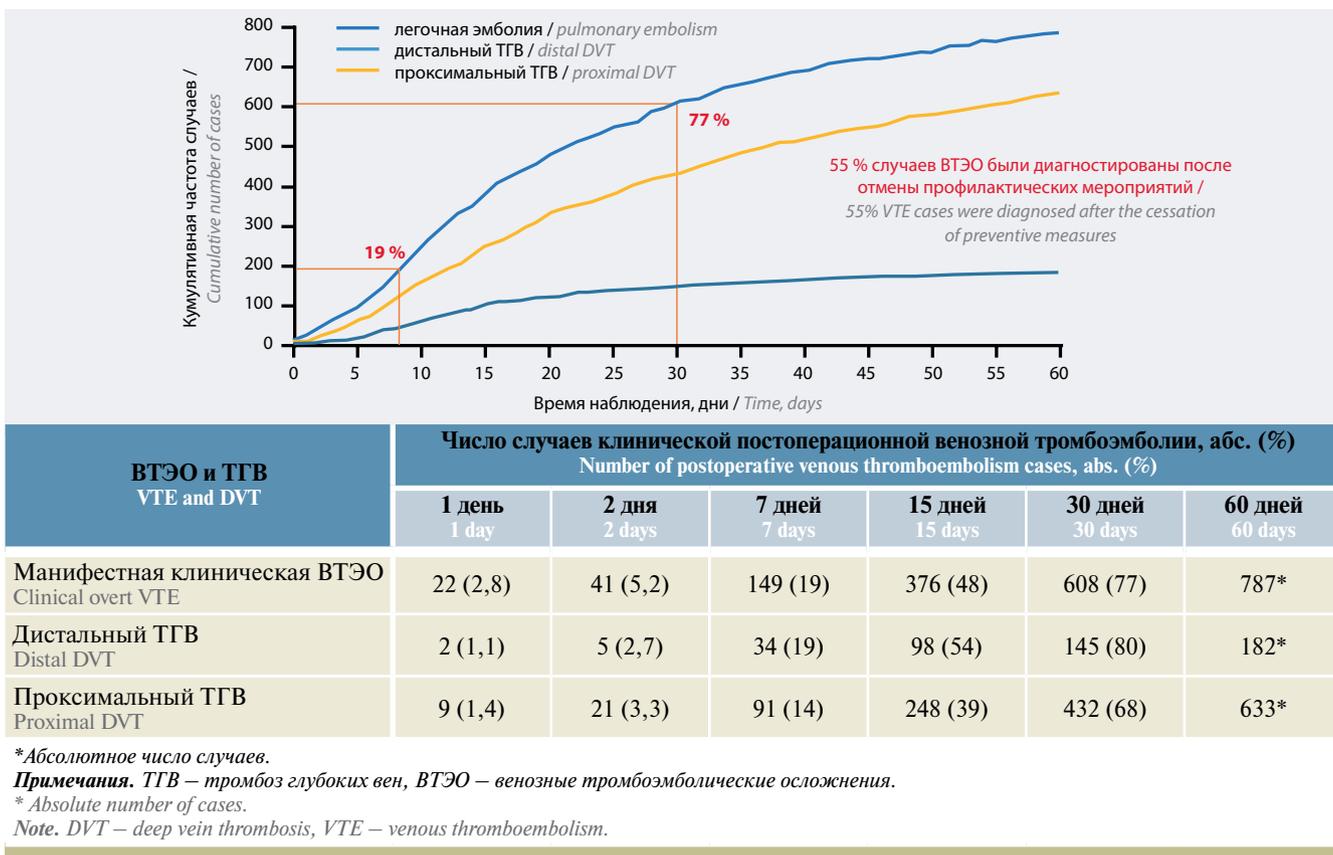


Рис. 1. Временная зависимость возникновения клинических постоперационных венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) в исследовании RIETE (адаптировано из [21])

Fig. 1. Time dependence of the postoperative venous thromboembolism (VTE) occurrence in the RIETE study (adapted from [21])

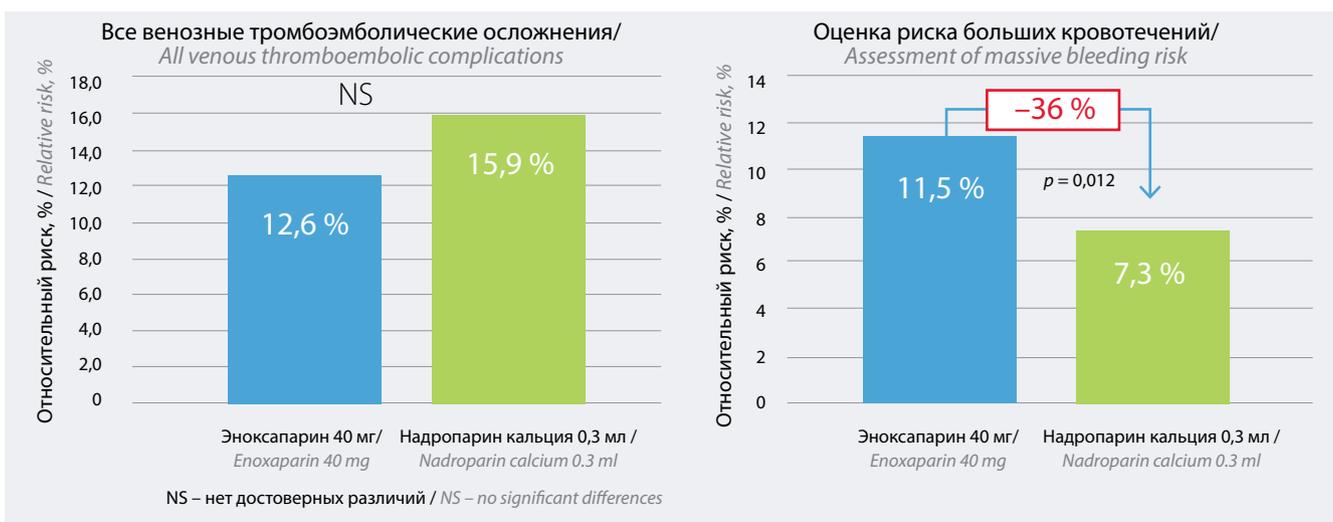


Рис. 2. Применение надропарина кальция имеет сравнимую эффективность и меньший риск кровотечений в сравнении с эноксапарином (в исследовании принимали участие пациенты с колоректальным раком) (адаптировано из [13]).

Исследование по проверке гипотезы о не меньшей эффективности надропарина кальция по сравнению с эноксапарином не показало статистических различий между препаратами, однако эноксапарин не превзошел по эффективности надропарин кальция, который показал более высокую частоту бессимптомного дистального ТГВ, но более низкую частоту симптоматических ВТЭО.

Fig. 2. Nadroparin calcium demonstrates comparable efficacy and lower bleeding risk compared to enoxaparin (the study involved patients with colorectal cancer). (adapted from [13]). A study to test the hypothesis of no less efficiency nadroparin calcium compared to enoxaparin showed no statistical differences between the drugs, however, enoxaparin was not superior in effectiveness nadroparin calcium, which showed a higher incidence of asymptomatic distal DVT, but a lower frequency of symptomatic VTEC.

по поводу двусторонних муцинозных опухолей яичников, гистологическое заключение: атипичная двусторонняя муцинозная цистаденома яичников (пограничная муцинозная опухоль). В опухоли обнаружена KRAS-мутация Gly12Cys (GGT>TGT), мутаций генов BRAF, NRAS не выявлено. Объем выполненной операции: двусторонняя резекция яичников в пределах здоровой ткани, удаление большого сальника; аппендэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Получала тромبوпротективную — эноксапарин натрия (Клексан) по 40 мг 2 раза в сутки. Выписана домой на 6-е сутки. Через 8 дней у пациентки развилась одышка и возникла правосторонняя боль при дыхании. Пациентка амбулаторно обратилась в больницу на 18-й день после операции, на рентгенограмме обнаружены признаки пневмонии с незначительным плевральным выпотом. Для исключения ТЭЛА выполнена компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением, явных признаков ТЭЛА не получено. Однако по данным эхокардиографии установлены признаки легочной гипертензии. С диагнозом «тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии» пациентка переведена в реанимационное отделение для тромболитика. На 15-е сут после операции проведен тромболитический нефракционированным гепарином (80 Ед/кг — нагрузочная доза), далее получала 18 Ед/кг в час (под контролем целевого активированного частичного тромбопластинного времени 2–2,5 N), через 2 дня пациентка переведена на надропарин кальция (Фраксипарин) (0,6 мл в сутки), затем находилась на поддерживающей терапии надропарин кальция (Фраксипарин) (0,3 мл в сутки) в течение 6 мес. За это время с учетом выявленной в опухоли мутации гена KRAS пациентке провели 6 курсов химиотерапии по схеме: цисплатин 75 мг/м² и иринотекан 50 мг/м². Для выяснения причин возникновения ТЭЛА дополнительно проведен тест на антифосфолипидные АТ: волчаночный антиген, АТ к кардиолипину и β2-гликопротеину-1. Выявлено двукратное повышение уровня IgG-AAnV-антитела (18 Ме/мл). Рекомендовано дальнейшее обследование у гематолога и ревматолога. В настоящее время пациентка здорова, признаков легочной гипертензии нет, остаточных воспалительных явлений в легких, по данным КТ, не наблюдается. Получает кардиоаспирин в постоянном режиме. Признаков рецидива в брюшной полости нет. Менструальный цикл восстановлен, пациентка в будущем планирует беременность.

Обсуждение

Среди солидных опухолей злокачественные опухоли органов женской репродуктивной системы связаны с одним из самых высоких показателей заболеваемости венозным тромбозом. Почти все опухоли в области таза, имеющие значительные объемы, повышают риски ВТЭО. Наши данные согласуются с имеющимся в публикациях мнением, что у пациенток с ОЖРС

существует кумулятивный умеренный и высокий риск тромбозов. В этой связи предоперационная подготовка должна включать оценку состояния периферических вен, проведение коагулограммы крови, обязательное ношение компрессионного трикотажа и профилактическую терапию НМГ. С учетом того, что все больные ОЖРС подвергаются брюшно-тазовой хирургии, а больные злокачественными опухолями продолжают лечение более 3–6 мес, целесообразно проводить длительную профилактику тромбозов — не менее месяца после операции. Как по международным, так и по нашим данным, лапароскопические операции оказались менее травматичными и несли меньшие риски ВТЭО [23]. Тем не менее все наши больные получали лечение НМГ. В этой связи приводим несколько исследований, показавших преимущество надропарина кальция в терапии таких больных [13, 24–28].

Надропарин кальция является единственным низкомолекулярным гепарином, продемонстрировавшим снижение смертности у пациентов, перенесших операции. При рандомизации 4498 больных его сравнение с группой, получавшей плацебо, показало снижение общей смертности на 55,7 % и частоты развития ТЭЛА на 50 %. Безопасность препарата не зависела от возраста или клиренса креатинина [24]. По данным другого исследования, надропарин кальция (0,3 мг/сут) снижает частоту тромбоза глубоких вен с 35,4 до 6,8 %, при этом объемы интраоперационной кровопотери и переливаемой крови были сопоставимы с группой, получавшей плацебо. Если сравнивать данные по эноксапарину, то его прием в дозе 20 мг/сут является безопасным, но менее эффективным, а в дозе 40 мг/сут уже увеличивает риски кровотечений [13]. Для неоперированных больных основным фактором риска тромбозов является низкая функциональная активность. В этой связи для лежащих пациентов международные директивы рекомендуют применение НМГ, так как при применении нефракционированного гепарина в дозе 5 тыс. МЕ 3 раза в день чаще наблюдались подкожные гематомы размером более 2,5 см, чем при применении надропарина кальция в дозе 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ), при этом частота тромбоэмболических событий статистически не различалась — 0,83 и 0,56 %. В современных рекомендациях надропарин указан как для первоначального лечения тромбозов, так и для долгосрочной вторичной профилактики ВТЭО. В 1-м показании надропарин кальция показал большую эффективность и снижение смертности по сравнению с гепарином, а во 2-м — меньшее число осложнений, в 3-м — комфорт применения. Это очень важно для пациентов, получающих химиотерапию. Например, присоединение надропарина кальция 1 раз в сутки по 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) в течение 6 циклов (гемцитабин 800 мг/м² и цисплатин 35 мг/м²) улучшило общую выживаемость больных раком поджелудочной

железы [27]. Сегодня новые пероральные антикоагулянты, прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха получают признание в качестве альтернативных препаратов для онкологических пациентов, но в профилактическом режиме до и после операции НМГ позволяют хорошо контролировать риски кровотечения, что делает их незаменимыми в комбинированном лечении больных [28].

Выводы

Данные проведенного нами анализа 17 случаев с ВТЭО показали, что опухоли ОЖРС повышают риски тромбообразования, что должно учитываться при подготовке к операции. Риск увеличивается при злокачественных новообразованиях органов таза и большом объеме опухоли. Все наши больные с возникшими послеоперационными осложнениями имели сопутствующую пато-

логию, повышающую риски гиперкоагуляции, и, несмотря на проводимую оценку рисков развития ВТЭО и выбранную тактику профилактики, нам не удалось избежать осложнений у 0,7 % больных. При ретроспективном анализе этих случаев мы выявили ошибки в расчете рисков ВТЭО у 3 больных и у 2 — погрешности в исполнении схемы профилактики. Таким образом, рекомендуемые схемы профилактики ВТЭО высокоэффективны, должны строго выполняться для минимизации рисков послеоперационных осложнений. Больные с доброкачественными и злокачественными опухолями ОЖРС должны получать низкомолекулярные гепарины перед операцией и в послеоперационном периоде до 30 дней, так как они относятся к группе умеренного и высокого рисков ВТЭО. Также низкомолекулярные гепарины могут быть особенно полезны для продления выживаемости онкологических пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pai M., Leung L.K., Finlay G. Prevention of venous thromboembolic disease in acutely ill hospitalized medical adults. Literature review current through: UpToDate May 2017.
- Martino M.A., Borges E., Williamson E. et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol.* 2006;107(3):666-71.
- Nyquist P., Jichici D., Bautista C. et al. Prophylaxis of venous thrombosis in neurocritical care patients: An Executive Summary of Evidence-Based Guidelines: A Statement for Healthcare Professionals From the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2017; 45:476.
- Maynard G. Preventing hospital-acquired venous thromboembolism: a guide for effective quality improvement, 2nd ed. AHRQ Publication No. 16-0001-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология* 2015;9(2):52. [Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology* 2015;9(2):52. (In Russia)].
- Obi A.T., Pannucci C.J., Nackashi A. et al. Validation of the Caprini Venous Thromboembolism Risk Assessment Model in Critically Ill Surgical Patients. *JAMA Surg.* 2015; 150:941.
- Satti M.A., Saenz C.P., Raju R. et al. Should Prophylactic Anticoagulation Be Considered with Large Uterine Leiomyoma? A Case Series and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016; 2016:9803250
- Duska L.R., Garrett L., Henretta M. et al. When 'never-events' occur despite adherence to clinical guidelines: the case of venous thromboembolism in clear cell cancer of the ovary compared with other epithelial histologic subtypes. *Gynecol Oncol.* 2010;116, 3:374-377
- Altinbas M., Coskun H.S., Er O. et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004;2:1266-71
- Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.P. et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One.* 2013 May 21;8(5):e63479.
- Klerk C.P., Smorenburg S.M., Otten H.M. et al. : The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy *J Clin Oncol.* 2005;23:2130-5. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.134. PMID: 15699479.
- Sideras K., Schaefer P.L., Okuno S.H. et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc.* 2006 Jun;81(6):758-67
- Simonneau G., Laporte S., Mismetti P. et al. A Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. Enoxaparin 4000 IU (40 Mg) in the Prevention of Venous Thromboembolism After Colorectal Surgery for Cancer. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1693-1700
- Mismetti P., Laporte S., Darmon J.Y. et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* 2001 Jul;88(7):913-30
- Albanese C. et al. comparison of the local tolerability of two subcutaneous low molecular weight heparins: CY216 and enoxaparin. *Curr. Ther. Research.* 1992; 51 (3):469-75
- Di Nisio M. et al. Randomized Trial of the Effect of the Low Molecular Weight Heparin Nadroparin on Survival in Patients With Cancer. *J Clin Oncol,* 2005;23:2130-35
- Hettiarachchi R.J., Smorenburg S.M., Ginsberg J. et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999;82:947-52.
- Bednarek W., Karowicz-Bilińska A., Kotarski J. Position of Experts Panel of the Polish Gynecological Society in the application of low molecular weight heparin - nadroparin calcium (Fraxiparine) in obstetrics and gynecology. *Ginekol Pol.* 2011;82(3):230-3
- Uno K., Homma S., Satoh T. et al. Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2007;96,2:290-295

20. Ye S., Yang J., Cao D. et al. Characteristic and Prognostic Implication of Venous Thromboembolism in Ovarian Clear Cell Carcinoma: A 12-Year Retrospective Study. 2015, PLoS ONE 10(3): e0121818.
21. Arcelus JI., Monreal M., Caprini JA., Guisado JG., Soto MJ., Núñez MJ. et al. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;99:546–51.
22. Zhang L., Xiancui Liu, Yunxia Xue. Analysis of deep venous thrombosis after Gynecological surgery: A clinical study of 498 cases. *Pak J Med Sci.* 2015 Mar-Apr; 31(2): 453–456.
23. Worley MJ Jr., Rauh-Hain JA., Sandberg EM., Muto MG. Venous thromboembolism prophylaxis for laparoscopic surgery: a survey of members of the Society of Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Jan. 23(1):208–15.
24. Piovella F., Barone M. Clinical experience of nadroparin in patients with cancer. *Eur Oncol* 2008;4:34–40. DOI: 10.17925/EOH.2008.04.1.34.
25. Birkmeyer N.J., Finks J.F., Carlin A.M. et al. *Arch. Surg* 2012;147:994–998
26. Shafiq N., Malhotra S., Pandhi P. et al. A randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy, safety, cost-effectiveness and effect on PAI-1 levels of the three low-molecular-weight heparins—enoxaparin, nadroparin and dalteparin. *The ESCAPE-END study. Pharmacol* 2006, 78(3):136–43
27. Nishioka J., Goodin S. et al. Low-molecular-weight heparin in cancer-associated thrombosis: treatment, secondary prevention, and survival. *J Oncol Pharm Pract.* 2007, 13(2):85–97
28. Beckman M.G., Abe K., Barnes K., et al. Strategies and Partnerships Toward Prevention of Healthcare-Associated Venous Thromboembolism. *J Hosp Med.* 2016 Dec; 11(Suppl 2):S5–S7.