

Нарушение гемостаза у онкологических пациентов.



Докладчик: врач онко-уролог
Сундуй Юлиана Юрьевна

Взаимосвязь между тромбозом и злокачественными новообразованиями.

В 1865 г. известный французский врач Armand Trousseau в своей лекции «Phlegmasia Alba Dolens» впервые описал случаи сочетания мигрирующего, плохо поддающегося лечению тромбофлебита поверхностных вен со злокачественной опухолью и высказал мысль о том, что выявление тромбофлебита должно предполагать наличие у пациента еще нераспознанного злокачественного новообразования.



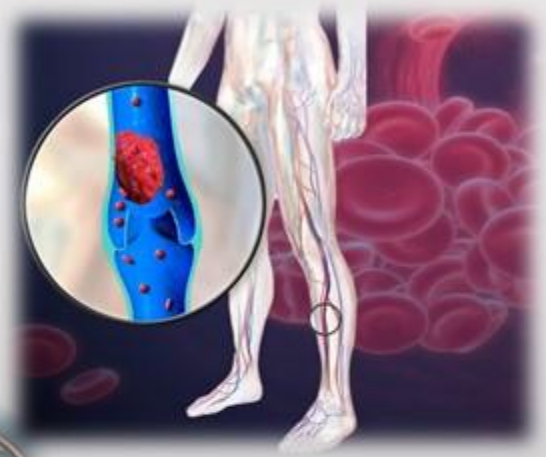
Андре Труссо

Взаимосвязь между тромбозом и злокачественными новообразованиями.

- Современные многоцентровые исследования показали, что риск ранних тромбоэмболических осложнений у онкологических больных в несколько раз выше по сравнению со здоровыми людьми.
- Учащение рецидивов тромбирования вен у больных с варикозной болезнью должно настораживать врачей в отношении наличия у них злокачественного процесса.
- У онкологических больных частота таких рецидивов возрастает с 6-10 до 35%.

Взаимосвязь между тромбозом и злокачественными новообразованиями.

- Онкологическое заболевание является важным фактором венозного тромбоза, и его наличие увеличивает в 6 раз риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).
- Тромбоэмболические осложнения являются второй по частоте причиной смерти у онкологических больных.



Наиболее часто тромботические осложнения развиваются при опухолях:

- яичников
- поджелудочной железы
- желудка
- легких
- прямой и толстой кишки
- молочной железы



Основные причины внутрисосудистого тромбообразования у онкологических больных – модификация триады Virchow.



Патогенез тромбофилии.

При злокачественных новообразованиях - имеет место активация системы гемостаза преимущественно по внешнему механизму процесса свертывания крови. Реализуемая поступлением в кровоток из опухолевых клеток высокоактивного тканевого тромбопластина, образующего комплекс с фактором VII, активизирующего факторы IX и X, запускающего процессы внутрисосудистого свертывания крови специфический раковый прокоагулянт - Са-зависимую цистеиновую протеазу.

Наряду с активацией прокоагулянтного звена, опухолевые клетки могут непосредственно воздействовать на тромбоцитарное звено системы гемостаза, вызывая агрегацию тромбоцитов и образование опухолево-тромбоцитарных микроэмболов, кроме того, в процессе роста опухоли в кровь выделяются различные индукторы агрегации тромбоцитов, такие как АДФ, тромбин и другие.

Патогенез тромбофилии.

Активация системы гемостаза опухолевыми клетками.



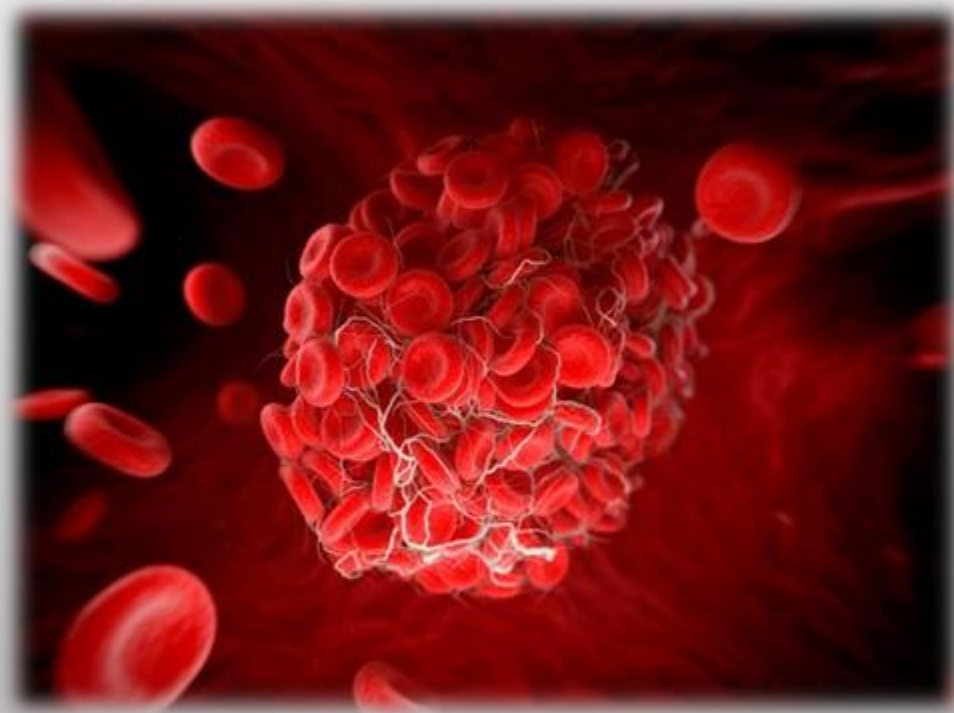
Патогенез тромбообразования.

Особое внимание обращает на себя существенное снижение до 60% уровня антитромбина III, расходующегося на инактивацию появившегося в кровотоке тромбина и активированных факторов свертывания крови. Во время операции активизируется фибринолиз как защитная реакция, препятствующая тромбообразованию.

Также у онко-больных установлено снижение уровня и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у онкологических больных гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдались у больных с распространенными стадиями заболевания.

Патогенез тромбообразования.

На фоне нарастающей гиперкоагуляции и сниженного уровня антитромбина III фибринолитическая активность резко снижается, что способствует усилению процессов тромбообразования.



Факторы системы гемостаза и их роль в биологии опухоли.

Фактор	Функция в системе гемостаза	Роль в опухолевой биологии
Фактор I (фибриноген)	Образует гемостатический сгусток	Потенцирует образование метастической эмболии и повышает выживаемость опухолевых клеток
Фактор II (протромбин/тромбин)	Превращает фибриноген в фибрин	Фактор роста, роль в ангиогенезе, опухолевой пролиферации и метастазировании
Фактор III (тканевой фактор)	Главный инициатор коагуляции	Вызывает проангиогенный и прометастатический эффекты, играет роль в инициации роста опухоли
Фактор VII	Кофактор TF	Поддерживает инвазию опухоли, ингибирование апоптоза
Фактор XII	Стабилизирует фибрин	Потенцирует рост опухоли и метастазы
Цистеиновая протеиназа	Прямой активатор фактора X. Не обнаружена у здоровых пациентов	Подавляет экспрессию при бластной дифференцировке
Гепараназа	Расщепляет гепарансульфат	Локальная инвазия и метастазы
Протеин C	Антикоагулянтная функция осуществляется через инактивацию факторов Va и VIIIa	Активация протеина C связана с потерей цитопротективного и антиметастатического эффектов
Ингибитор пути тканевого фактора	Главный ингибитор комплекса TF: VIIIa	Супрессирует ген опухоли
Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1)	Регулирует активность плазминогена	Сверхэкспрессия обнаружена в различных типах опухоли
Тромбомодулин (TM)	Прямой антикоагулянт (связывание тромбина и активация протеина C)	TM экспрессия в раковых клетках
Система uPA/uPAR (урокиназный активатор плазминогена/высокоафинный клеточный рецептор плазминогена)	Генерирует плазмин	Очаговый протеолиз, клеточная опухолевая инвазия и метастазирование

Факторы риска развития венозных тромбозов.

- **Факторы риска, связанные с опухолью:**

1) локализация и гистологический тип опухоли (наиболее часто тромбозы развиваются у больных раком поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, легких, почек, головного мозга, миеломе, лимфоме);

2) стадия (поздняя);

3) длительность заболевания (менее 3 месяцев);

3) биомаркеры (высокий уровень Д-димера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора).

Факторы риска развития венозных тромбозов.

- **Факторы риска связанные с пациентом:**

1) клинические – возраст старше 40 лет, ИМТ ≥ 35 кг/м.², длительное положение лежа, ТГВ и ТЭЛА в анамнезе, сердечная, дыхательная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе, инсульт, катетер в центральной вене;

2) гемостазиологические признаки гиперкоагуляции: фибриноген >400 мг/мл., Д-димер >250 нг/мл .

3) Другие: количество тромбоцитов $>350 \times 10^9$ /л., количество лейкоцитов $>11 \times 10^9$ /л., гемоглобин <100 г/л., лечение эритропоезином.

Факторы риска развития венозных тромбозов.

- **Факторы риска, связанные с лечением:** операция (лапаротомия или лапароскопия продолжительностью более 30 минут, открытые операции на органах брюшной полости и малого таза); химиотерапия; лучевая терапия, катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферические венозный катетер).

Диагностика нарушений гемостаза.



- **Лабораторная диагностика.**

1. Перед хирургическим вмешательством рекомендуется проведение лабораторных тестов: определение концентрации фибриногена, АЧТВ, протромбиновое время, определение уровня Д-димера.
2. Перед началом курса противоопухолевой терапии рекомендуется проведение лабораторных тестов: определение концентрации фибриногена, АЧТВ, протромбинового времени, определение уровня Д-димера.
3. Пациентам с клиническими признаками, позволяющими заподозрить венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), при отсутствии возможности выполнить ультразвуковой ангиосканирование рекомендуется определить уровень Д-димера. В случае низкого уровня Д-димера ВТЭО можно отвергнуть с высокой степенью вероятности.



Лабораторная диагностика.

- **Фибриноген** – первый фактор свертывания (фактор I), предшественник фибрина, белок, синтезирующийся в печени и участвующий в образовании тромба, являясь основным компонентом заключительного этапа образования кровяного сгустка.



- **АЧТВ** – активированное частичное тромбoplastиновое время – показатель измерения эффективности внутреннего пути свертывания крови.

- **Протромбиновое время** и его производные протромбиновый индекс (ПИ) и международное нормализованное отношение (МНО) – лабораторные показатели, определяемые для оценки внешнего пути свертывания крови.

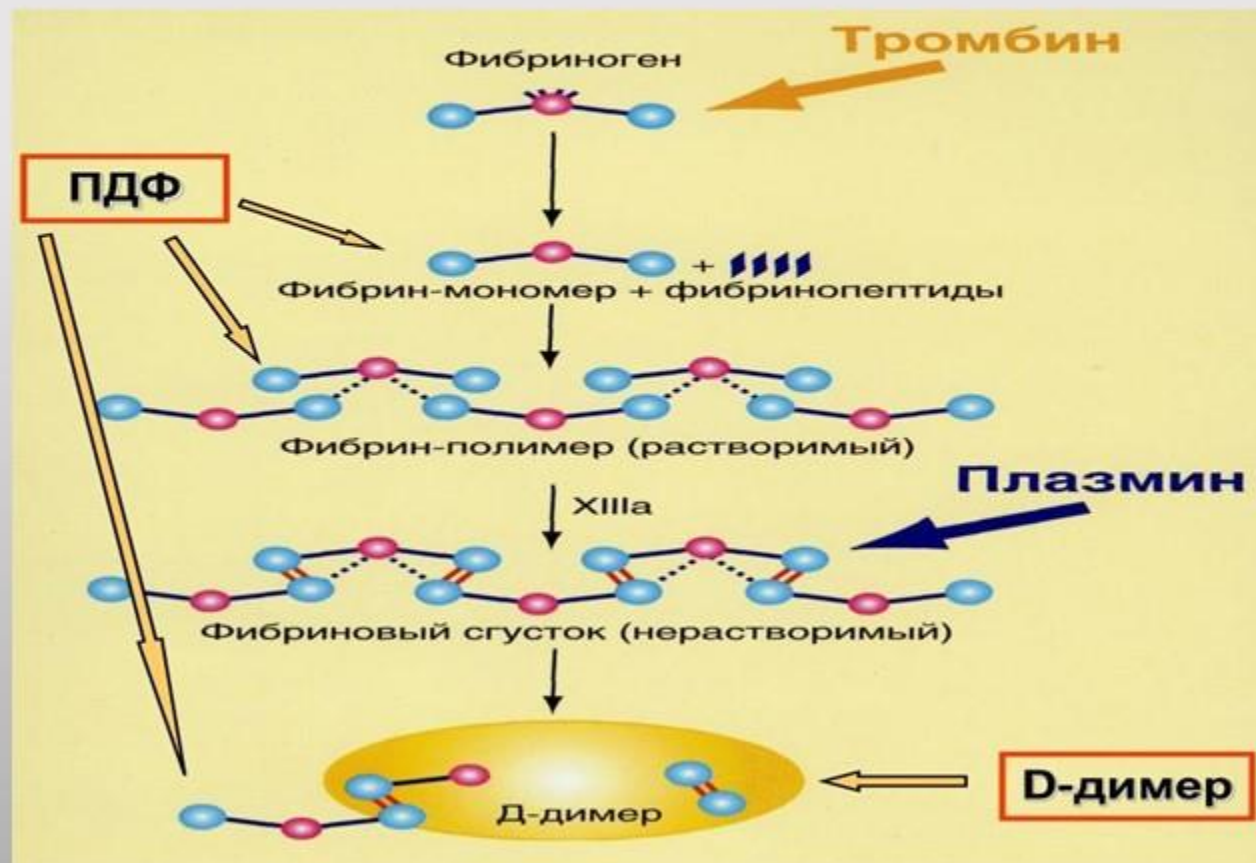


Лабораторная диагностика.

Определение уровня Д-димера в крови.

Д-димер – это белковый фрагмент, образующийся при растворении сгустка крови, состоит из разнообразных по размеру связанных частиц фибрина. Повышенный уровень Д-димера в крови свидетельствует об активно протекающих процессах тромбообразования, но не позволяет судить о локализации тромба. После развития тромбоза Д-димер постепенно снижается и через 1-2 нед. может нормализоваться.

Схема образования Д-димера



Диагностика нарушений гемостаза.

- **Инструментальная диагностика.**

1. Рекомендуется выполнять ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) бассейна нижней полой вены перед операцией для выявления бессимптомных венозных тромбозов, с максимальным приближением ко времени вмешательства. Также рекомендуется выполнение УЗАС бассейна нижней полой вены в послеоперационном периоде перед активацией больного, если профилактические меры выполнялись в не полном объеме.
2. Рентгеноконтрастная флебография целесообразна лишь при распространении тромбоза выше проекции паховой связки.
3. При распространении тромбоза на илиокавальный сегмент показано выполнение рентгенконтрастной ретроградной илиокаваграфии или спиральной компьютерной томографии.

Модель риска возникновения ТЭВ у амбулаторных онкологических пациентов (Khorana)

Характеристика	Балл
Злокачественные опухоли	
рак желудка, поджелудочной железы	2
рак легкого, предстательной железы, лимфомы, новообразования женских половых органов	1
Число тромбоцитов более $350 \times 10^9/\text{л}$	1
Уровень гемоглобина менее $10 \times 10^{12}/\text{л}$ и/или необходимость применения эритропоэтина	1
Число лейкоцитов более $11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела более $35 \text{ кг}/\text{м}^2$	1

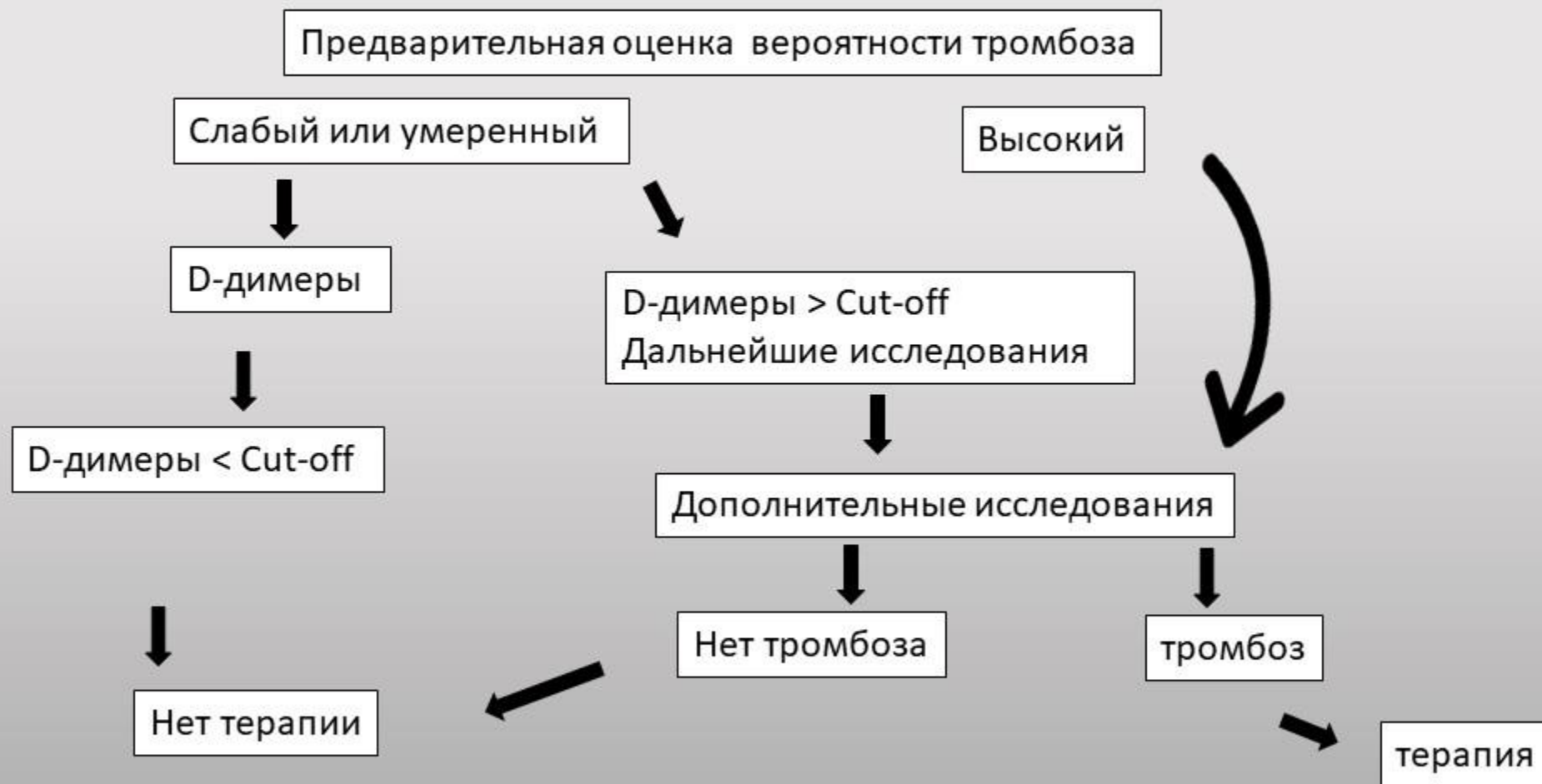
Низкий риск — 0 баллов;
средний риск — 1—2 балла;
высокий риск — 3 балла и более.

Шкала Wells для оценки риска ТГВ

Признак	Баллы
Активный рак (в настоящее время или в предшествующие 6 мес.	+1
Плегия/парез, недавняя иммобилизация с наложением гипса	+1
Постельный режим > 3 суток или крупная операция < 4 мес.	+1
Болезненность при пальпации глубоких вен	+1
Отёк всей ноги	+1
Разница в окружности > 3 см на 10 см. ниже бугристости б/б кости	+1
Расширенные поверхностные вены, но не варикоз.	+1
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	+1
Другой диагноз также вероятен	-2

Низкий риск — 0 баллов (риск 3%);
средний риск — 1—2 балла(риск 17%);
высокий риск — 3 балла и более (риск 75%).

D-димер в диагностике ТГВ при раке



Лечение ВТЭО у онкологических больных.

Консервативная терапия.

- Острая стадия: рекомендуется начинать лечение с назначения низкомолекулярных гепаринов (НМГ), гепарина натрия или фондапаринукса. Длительность первоначального лечения антикоагулянтами (преимущественно низкомолекулярными гепаринами) должна составлять не менее 90-180 дней. Эффективность антикоагулянтной терапии определяется уровнем Д-димера и результатом дуплексного ангиосканирования (наличие или отсутствие тромбоза).
- Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивом ВТЭО. Возобновить лечение гепарином натрия или низкомолекулярным гепарином или фондапаринуксом натрия, а затем антагонисты витамина К с поддержанием уровня МНО = 2-3.
- Лечение катетер-ассоциированного тромбоза. Рекомендовано назначать низкомолекулярные гепарины, длительность первоначального лечения антикоагулянтами должна составлять не менее 90 дней.
- Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) для лечения и вторичной профилактики ВТЭО. Аликсабан и ривороксабан рекомендуются в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СYP3A4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзалутамид) или повышающими активность СYP3A4 и Р-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб, циклоспорин).

Реабилитация и профилактика нарушений гемостаза у онкологических больных.

Реабилитация. Необходима коррекция образа жизни (увеличение динамической активности, уменьшение вертикальной нагрузки, регулярная разгрузочная гимнастика), коррекция массы тела, лечебная физкультура, ношение компрессионного трикотажа, назначение венотоников, местное лечение трофических поражений.

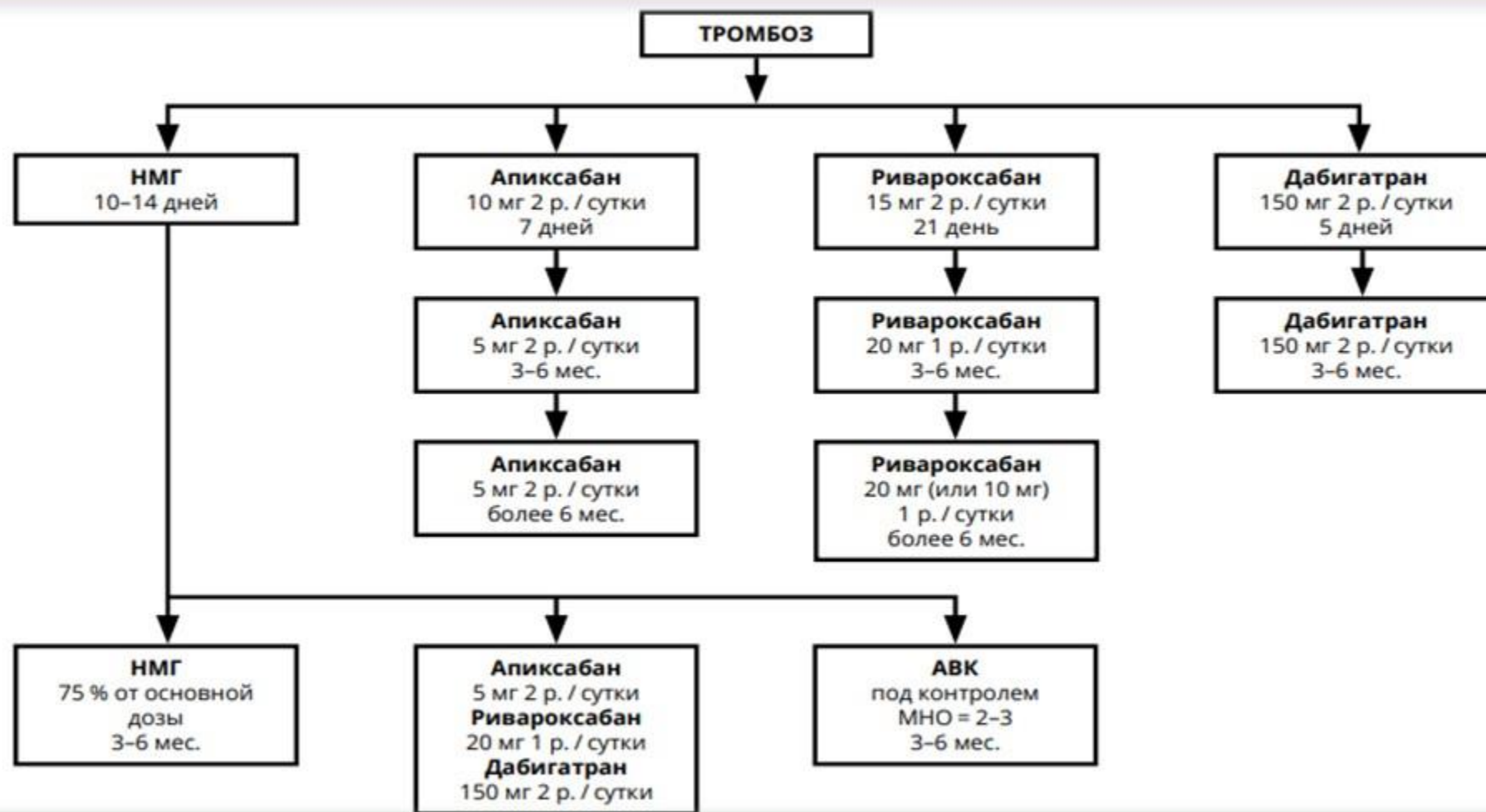
Профилактика ВТЭО у оперированных больных:

- Медикаментозные способы профилактики – рекомендовано использовать НМГ, нефракционированный гепарин или фондапаринукса натрия.
- Механические способы профилактики – ношение эластических чулок, обеспечивающих оптимальное распределение давления на нижние конечности; эластическое бинтование; перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей; венозный насос для стопы.
- Рутинное проведение антикоагулянтной профилактики у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию не рекомендуется.
- Профилактика ВТЭО в процессе лучевой терапии проводится при наличии дополнительных факторов риска. Рекомендовано использовать НМГ или ПОАК в случае отказа пациента от НМГ.
- Имплантация кава-фильтра в нижнюю полую вену. Кава-фильтры являются атромбогенными и обладают высокими фильтрационными свойствами, случаев прохождения через них клинически опасных тромбоемболов не отмечено. Имеются определенные показания и противопоказания для имплантации кава-фильтра у онкологических больных.

Алгоритмы ведения пациентов. Тактика ведения пациентов при ВТЭО.



Алгоритмы ведения пациентов. Лечение ВТЭО и профилактика рецидивов у онкологических больных.



Заключение.

- Диспансерное наблюдение. После окончания противоопухолевой терапии, особенно у пациентов с тромбозами в анамнезе, необходимо определять уровень Д-димера и выполнять ультразвуковое ангиосканирование вен с интервалом 3-6 месяцев.
- Тромбоэмболические осложнения часто развиваются у больных различными формами злокачественных новообразований, а возникновение тромбоза затрудняет дальнейшее лечение больного. Основную роль в патогенезе тромботических осложнений играют изменения системы гемостаза, вызываемые как непосредственно опухолью, так и методами лечения.



Заключение.

- У онкологических больных до начала лечения имеет место гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови, выражающимися в повышении уровня Д-димера на фоне гиперфибриногенемии и усилении агрегационных свойств тромбоцитов.
- Гемостазиологический скрининг не выявляет изменений в системе гемостаза, только расширенное исследование позволяет обнаружить маркеры внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования.



Заключение.

- Применение низкомолекулярных гепаринов до хирургического лечения и в послеоперационном периоде снижает активацию прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования.
- Низкомолекулярные гепарины способствуют восстановлению естественных ингибиторов тромбина (антитромбина III и протеина C) и поддерживают защитную функцию фибринолиза, что достоверно снижает частоту тромботических осложнений, не увеличивая число геморрагических осложнений.



Проблема

У онко больных на фоне тяжести состояния и стадии заболевания, а также проводимой терапии есть специфичность взятых проб:

Гемолизные пробы – образцы, в которых произошло разрушение оболочек красных кровяных телец – эритроцитов, с дальнейшим выведением в плазму гемоглобина.

Иктеричные пробы – образцы, с высоким содержанием билирубина.

Липемичные пробы – образцы, с высоким содержанием триглицеридов или липопротеидов.

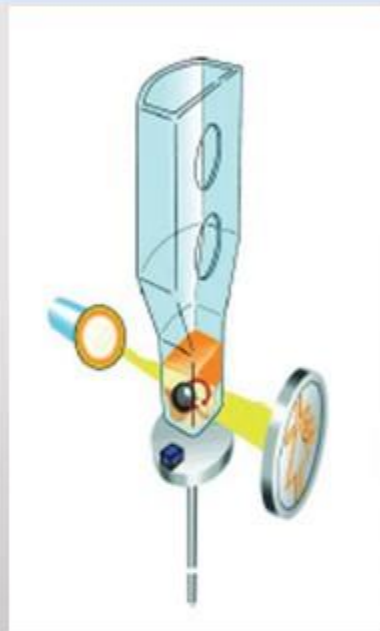




Решение!!!!

BE
Behnk Elektronik

Оптико-механический метод в автоматических коагулометрах **Behnk Elektronik** серии **Thrombolyzer** позволяет выполнять исследования гемостаза в иктеричных, липемичных и гемолизных пробах.



Автоматические анализаторы **Behnk Elektronik**.
Могут ВСЕ!



Сравнительный анализ D- димера

	<u>Backman Coulter</u>	<u>Технология Стандарт</u>	<u>Helena</u>	<u>Vidas D-dimer</u>
CV	<4,6%	Нет данных (качественный метод)	<4,6%	<5,9%
Время выполнения	15 мин	5 мин	7 мин	20 мин
Диагностическая чувствительность	98%	96,24%	98%	99%
Стоимость теста	600 р	210 р	250 р	1230 р

Количественные высокочувствительные тесты на **D-димер** являются наиболее предпочтительными для исключения ВТЭО.

Спасибо за внимание!

