

А.П. Кабан

Л.М. Гунина

И.В. Егоров

В.В. Жевачевский

С.Д. Юрковский

Институт онкологии, Киев,
Украина**Ключевые слова:**

злокачественные новообразования, оперативные вмешательства, тромбоэмболические осложнения, кровотечения, ФРАГМИН.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФРАГМИНА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Резюме. Проанализированы непосредственные результаты хирургического лечения 8618 больных со злокачественными новообразованиями. Установлено, что в 46,8% случаев причиной смерти являются тромбогеморрагические осложнения и острый инфаркт миокарда, в 18,1% — послеоперационная пневмония. Проведено сравнительное изучение эффективности профилактического применения ФРАГМИНА и нефракционированного гепарина. Отмечено, что использование ФРАГМИНА сопровождается более благоприятными изменениями в системе гемостаза и структурно-функционального состояния эритроцитов, способствует снижению в 3–3,5 раза частоты развития послеоперационных тромбогеморрагических и гнойно-воспалительных осложнений.

ВВЕДЕНИЕ

Больные со злокачественными новообразованиями, которым необходимо выполнение оперативного вмешательства, особенно в возрасте старше 40 лет, с сопутствующей патологией (венозной недостаточностью, сахарным диабетом, избыточной массой тела и др.) относятся к группе очень высокого риска развития тромбоэмболических осложнений.

Известно, что возникновение и прогрессирование злокачественного процесса сопровождается выраженными расстройствами во всех звеньях гемостаза, достигающих максимума в запущенных стадиях заболевания. Эти нарушения нередко обуславливают возникновение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови с образованием макро- и микротромбов, коагулопатией потребления и геморрагиями (Люсов В.А. и соавт., 1976; Spero I.A. et al., 1980; Павлова З.В. и соавт., 1981; Хазегава Д.К., Блуфилд К.Д., 1985; Павловский Д.П., 1986; Гуляев Д.В., 2000). Частота развития тромбов и эмболий при злокачественном росте достигает 15% и более, а флеботромбоз нижних конечностей после операций по поводу рака, определяемый с помощью меченого фибриногена, отмечают в 50–55% случаев (Александров Н.Н. и соавт., 1979; Павлова З.В. и соавт., 1981; Павловский Д.П., 1986; Angolli G., 1997; Маланов В.А. и соавт., 2000). Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), как одно из частых тромбоэмболических осложнений, является причиной смерти в послеоперационный период 32% больных онкологического профиля (Тютрин И.И. и соавт., 1985; Bick R.L. et al., 1996; Pandoni P., 1997; Маланов В.А. и соавт., 2000).

Ведущую роль в возникновении тромбоэмболических осложнений отводят нарушениям кровотока,

повышению тромбокиназной активности опухолевой ткани, нарушению фибринолиза, гипер- и дисфибриногенемии (Люсов В.А. и соавт., 1976; Мошош Г., 1979; Хеднер Улла, 1982; Levine M. et al., 1997).

Послеоперационным тромбозам и эмболиям не уступают по частоте развития геморрагические осложнения, патогенез которых неразрывно связан с патологией внутрисосудистого свертывания крови, за исключением кровотечений, происходящих при распаде злокачественной опухоли (Davis R.B. et al., 1969; Tanaka K. et al., 1978; Балуда В.П., 1979). Кроме кровотечений при ДВС-синдроме в мелких кровеносных сосудах паренхиматозных органов отмечаются микротромбозы и эмболы, не всегда диагностируемые при жизни и выявляемые на вскрытии в 90% случаев (Robby S.Y. et al., 1972; Балуда В.П., 1979; Баркаган З.С., 1980).

Применение гепарина в хирургии, в том числе по поводу онкологических заболеваний, позволило существенно снизить смертность от ТЭЛА и других осложнений. Однако в последние годы в практической медицине все более широко используют низкомолекулярные гепарины, основными преимуществами которых являются стойкость и предсказуемость антитромботического эффекта при однократном введении, низкая частота развития осложнений, а также экономичность, удобство применения и дозирования (Грицюк А.И., 1981; Somama M. et al., 1988; International consensus Statement, 1997; Купман М.М.В. и соавт., 1998; Маланов В.А. и соавт., 2000).

Цель работы — изучение эффективности профилактического применения низкомолекулярного гепарина ФРАГМИНА в сопоставлении с результатами использования нефракционированного гепарина в онкологической клинике.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследований был проведен ретроспективный анализ историй болезни 8618 пациентов, госпитализированных в отделения анестезиологии и интенсивной терапии Института онкологии в 1996–2000 гг.

Влияние ФРАГМИНА на результаты лечения изучали у 102 радикально оперированных больных со злокачественными новообразованиями: 52 составили основную группу, 50 — контрольную. Больные обеих групп оперированы в одно и то же время, отобранные слепым методом (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Группа больных	Общее количество	Пол		Средний возраст (лет)
		мужской	женский	
Основная	52	30 (57,7%)	22 (42,3%)	61,3±1,13
Контрольная	50	29 (58,0%)	21 (42,0%)	60,2±1,33
Всего	102	59 (57,8%)	43 (42,2%)	

Больным основной группы 1 раз в сутки подкожно вводили ФРАГМИН в дозе 5000 МЕ в среднем через 4 ч после операции. У отдельных пациентов с повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений (чрезмерно избыточная масса тела, хронический тромбоз, сахарный диабет) применяли ФРАГМИН в дозе 2500 МЕ за 1 ч до операции с повторным введением в той же дозе через 12 ч и последующим переводом на однократное введение 5000 МЕ в сутки. Больные контрольной группы получали подкожно по 2500–5000 МЕ стандартного нефракционированного гепарина 4 раза в сутки.

Продолжительность применения антикоагулянтов у больных обеих групп составляла в среднем 7 сут до полной активизации пациентов. В контрольной группе, во избежание развития синдрома отмены, постепенно снижали частоту и дозу введения стандартного гепарина.

Следует отметить, что всем больным как в интра-, так и в послеоперационный период назначали низкомолекулярные декстраны, аналогичную антибактериальную, корригирующую и симптоматическую терапию.

Показатели системы гемостаза определяли с помощью унифицированных методов (Балуда В.П. и соавт., 1980), количество клеточных элементов крови, уровень гемоглобина и показатель гематокрита — на гематологическом анализаторе «Sysmex K-1000» (Япония). Кроме того, у больных раком пищевого канала исследовали структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов. Содержание малонового диальдегида (МДА) изучали по методике В.В. Банковой и соавторов (Банкова В.В. и соавт., 1987), сорбционную емкость гликокаликса эритроцитов (СЕГ) — Г.А. Семко (1998), сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) — А.А. Тогайбаева и соавторов (1988), уровень восстановленного глутатиона (ВГ) — В.Г. Зайцева и соавторов (1999).

В контрольной группе в возрасте старше 60 лет было 34 больных, 9 из них — старше 70 лет; в основной — 33 и 12 соответственно, 2 — в возрасте 81 года (см. табл. 1).

По диагнозу и стадии заболевания обе группы были сопоставимы (табл. 2).

Таблица 2

Локализация и стадия опухолевого процесса у больных исследуемых групп

Диагноз	Основная группа	Контрольная группа
Рак легкого	6 (11,5%)	4 (8,0%)
пищевода и кардии желудка	12 (23,1%)	14 (28,0%)
желудка	6 (11,5%)	7 (14,0%)
прямой и толстой кишки	15 (28,9%)	13 (26,0%)
матки и тела матки	9 (17,3%)	9 (18,0%)
Опухоли забрюшинного пространства	4 (7,7%)	3 (6,0%)
Всего	52 (100%)	50 (100%)
Стадия заболевания		
I–II	14 (29,2%)	21 (44,7%)
III	31 (64,6%)	26 (55,3%)
IV	3 (6,2%)	—
Всего	48 (100%)	47 (100%)

Пациенты обеих групп были сопоставимы также по частоте и тяжести сопутствующей патологии (табл. 3). Несмотря на язвенный анамнез, наличие рубцово-язвенной деформации, эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), больным обеих групп, с учетом высокого риска тромбоэмболических осложнений, проводили антикоагулянтную профилактику этих патологий.

Таблица 3

Сопутствующая патология у больных обеих групп

Сопутствующие заболевания	Группа больных			
	основная		контрольная	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Ишемическая болезнь сердца	34	65,4	33	66,0
Постинфарктный кардиосклероз	3	5,8	4	8,0
Гипертоническая болезнь	16	30,8	13	26,0
Хронический тромбоз нижних конечностей вследствие венозной недостаточности	4	7,7	4	8,0
Сахарный диабет	3	5,8	3	6,0
Эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК	7	13,3	4	8,0
Избыток или дефицит массы тела более 10 кг	35	67,3	33	66,0

Следует отметить, что у больных основной группы, получавших ФРАГМИН, оперативные вмешательства были более травматичными, более продолжительными и в связи с кровопотерей и исходной выраженной анемией у пациентов чаще проводили интраоперационную гемотрансфузию (табл. 4).

Таблица 4

Особенности оперативных вмешательств у больных обеих групп

Объем и виды вмешательств	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Комбинированные	15	28,8	6	12,0
Расширенные	8	15,4	7	14,0
Реконструктивные	4	7,7	—	—
Сочетанные	2	3,8	1	2,0
Продолжительность операции 2 ч и более	44	84,6	35	70,0
Средняя кровопотеря, мл	281,3	—	279,2	—
Количество гемотрансфузий	17	32,7	13	26,0

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 8618 больных, которых лечили в отделениях анестезиологии и интенсивной терапии клиники, умер 171 (1,98%).

Тромбогеморрагические осложнения и острый инфаркт миокарда явились причиной гибели 80 (46,8%) больных. Пневмонии, прежде всего при раке легкого, пищевода и кардиального отдела желудка, стали причиной смерти в послеоперационный период 31 (18,1%) пациента. Следует отметить, что, несмотря на тяжесть состояния больных, запущенность основного заболевания и возросшие в связи с этим травматичность и объем вмешательств, частота развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в последние годы снизилась. Это может быть объяснено не только высокой квалификацией хирургов, но и применением разработанных в Институте методов анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств и ведения послеоперационного периода, в том числе и с использованием рациональной антибактериальной терапии новыми эффективными антимикробными средствами.

По данным исследования, у больных обеих групп отмечали исходную тромбофилию с укорочением активированного времени рекальцификации (АВР) в среднем до 48,6±2,2 с в основной группе и 51,8±0,3 с в контрольной, повышением содержания фибрина до 15,3±0,8 и 17,3±0,8 мг/л соответственно, положительными В-нафтоловым (2,62±0,09 и 2,81±0,09 усл. ед.), этаноловым (0,26±0,07 и 0,44±0,10 усл. ед.) тестами соответственно. Эти изменения сопровождались угнетением фибринолиза до 8,86±0,84 и 10,38±1,20% соответственно в основной и контрольной группах.

При применении ФРАГМИНА отмечено более отчетливое удлинение АВР на 2-е сутки послеоперационного периода до 85,0±4,4 с (p<0,001 по сравнению с исходным), чем при использовании нефракционированного гепарина — 81,6±7,4 с (p<0,01 по сравнению с исходным). Уровень фибриногенемии в этот же срок исследования у больных основной группы составлял 4,73±0,22 г/л, контрольной — 5,78±0,28 г/л (p<0,01). Аналогичная динамика отмечена и относительно содержания фибрина, достигающего соответственно в основной и контрольной группах 18,9±1,1 и 23,0±0,4 мг/л (p<0,01) и сохраняющаяся в дальнейшем.

Снижение фибринолитической активности при применении гепарина в послеоперационный период было более заметным, достигающее на 2-е сутки 6,08±0,51%, у больных основной группы — 7,92±0,86%.

Существенного различия влияния обоих гепаринов на время свертывания крови не обнаружено. В ранний послеоперационный период содержание гемоглобина и показатель гематокрита значительно не различались. Они были сопоставимы с травматичностью и объемом вмешательства, тяжестью интраоперационной кровопотери.

При использовании ФРАГМИНА не отмечали развития тромбоцитопении, аллергических и прочих побочных реакций. Так, среднее количество тромбоцитов у больных спустя 2 сут после операции составляло 233,9±17,5 г/л, а через 4 сут — 240,0±24,1 г/л.

Кроме того, установлено, что при развитии опухолей существенно ухудшается структурно-функци-

ональное состояние мембран эритроцитов, что обусловлено активацией перекисного окисления липидов и снижением уровня антиоксидантной защиты. В ранний послеоперационный период изменения эритроцитов прогрессируют. Однако при применении ФРАГМИНА нарушения сорбционной способности этих клеток и их гликокаликса существенно менее выражены, чем у больных, получавших стандартный гепарин (табл. 5).

Таблица 5
Влияние ФРАГМИНА и гепарина на структурно-функциональное состояние эритроцитов

Биохимические показатели	Доноры	Больные онкологического профиля		
		До начала лечения	На 2-е сутки после операции	
			гепарин	ФРАГМИН
МДА, нмоль•10 ⁶ эр.	3,67±0,10	6,61±0,19*	7,56±0,28*	6,90±0,17 [#]
СЕГ, 10 ⁻¹² г/эр.	1,82±0,12	3,21±0,59*	4,48±0,65*	3,72±0,32 [#]
ССЭ, %	21,6±2,4	35,6±1,2*	43,8±2,0*	38,7±1,3 [#]
ВГ, 10 ⁻¹² ммоль/эр.	1,768±0,083	1,125±0,042*	0,756±0,023*	0,998±0,018 [#]

* p<0,05 по сравнению с показателями у доноров; [#] p<0,05 по сравнению с показателями в группе больных, получавших гепарин.

В ранний послеоперационный период различные осложнения возникли у 3 (5,77%) больных основной группы и у 10 (20%) — контрольной (табл. 6).

У 1 из пациентов, получавших ФРАГМИН, на 3-и сутки после брюшноанальной резекции прямой кишки на фоне хронического гастродуоденита образовались острые эрозии желудка и в связи с желудочным кровотечением ФРАГМИН был отменен; у 1 больной с сопутствующим сахарным диабетом в поздние сроки (на 19-е сутки после расширенной пангистерэктомии с резекцией сальника) развился острый тромбоз голени; у 1 пациента спустя 14 сут после проксимальной резекции желудка диагностирован поддиафрагмальный абсцесс. Неблагоприятных исходов лечения не было.

Таблица 6
Частота развития и структура послеоперационных осложнений

Осложнения	Основная группа	Контрольная группа
ТЭЛА	—	2
Инфаркт миокарда	—	1
Острый тромбоз нижних конечностей	1	1
Пневмония	—	2
Гемоторакс	—	1
Острые эрозии желудка	1	1
Медиастинит	—	1
Поддиафрагмальный абсцесс	1	—
Нагноение операционной раны	—	1
Всего	3 (5,77%)	10 (20%)

У 2 (4%) больных контрольной группы спустя 1–2 сут после операции возникла тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, сопровождавшаяся у одного из них развитием гипоксической энцефалопатии. Кроме того, отмечены внутрисплевральное и желудочное кровотечения (по 1 случаю), потребовавшее отмены гепарина, а также острый тромбоз нижней конечности. У 4 пациентов возникла пневмония (у 2), медиастинит и нагноение послеоперационной раны (у 2). Умер 1 (2%) больной от острого инфаркта миокарда на 7-е сутки после операции Льюиса.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что у больных с солидными опухолями исходно, до выполнения оперативного вмешательства, диагностирована тромбофилия в условиях отчетливого торможения фибринолиза. Выявленные изменения показателей гемостаза свидетельствуют о хроническом течении синдрома ДВСК. Операционная травма усугубляет имеющиеся нарушения в системе гемокоагуляции, которые являются причиной смерти 46,8% больных. Кроме того, в 18,1% случаях неблагоприятный исход лечения обусловлен развитием послеоперационной пневмонии.

Использование ФРАГМИНА в целях профилактики позволяет в 3–3,5 раза снизить частоту возникновения послеоперационных тромбгеморрагических и гнойно-воспалительных осложнений. Применение ФРАГМИНА сопровождается также более благоприятными, по сравнению с нефракционированным гепарином, изменениями сорбционной способности эритроцитов и их гликокаликса.

ЛИТЕРАТУРА

- Александров Н.Н., Нодельсон С.Е., Шитиков Б.Д.** (1979) Послеоперационный тромбоз глубоких вен голени у онкологических больных. Хирургия, 6: 74–79.
- Балуда В.П.** (1979) Внутрисосудистое свертывание крови и его роль в патологии. Пробл. гематологии, 5: 8–12.
- Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др.** (1980) Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 310 с.
- Банкова В.В., Прищепова Р.Ф., Авратинский О.И.** (1987) Способ оценки патологических изменений плазматической мембраны у детей при различных заболеваниях. Патол. физиология и эксперим. терапия, 3: 78–81.
- Баркаган З.С.** (1980) Геморрагические заболевания и синдромы. Медицина, Москва, 336 с.
- Гуляев Д.В.** (2000) Эффективность и перспектива применения антикоагулянтов при лечении больных со злокачественными новообразованиями. Онкология, 2–3: 218–224.
- Грицюк А.И.** (1981) Клиническое применение гепарина. Здоров'я, Киев, 208 с.
- Зайцев В.Г., Закревский В.И., Давыдов А.М. и др.** (1999) Уровень глутатиона у больных сахарным диабетом. Клин. лаб. диагностика, 11: 32–33.
- Купман М.М.В., Прандон П., Пиовелла Ф. и др.** (1998) Сравнительная оценка лечения тромбоза вен путем внутривенного введения нефракционированного гепарина в условиях стационара и путем подкожного введения низкомолекулярного гепарина в домашних условиях. Укр. мед. часопис, 1(3): 81–86.
- Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Токарев И.Н.** (1976) Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней. Медицина, Москва, 191 с.
- Маланов В.А., Нечвидова Е.А., Фомина С.А.** (2000) Сравнительная эффективность низкомолекулярного гепарина (фраксипарина), нефракционированного гепарина и дезагрегантной терапии в комплексе профилактики тромбозомболических осложнений после хирургического вмешательства по поводу онкологического заболевания. Клин. хірургія, 5: 35–38.
- Могош Г.** (1979) Тромбозы и эмболии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Научное и энциклопедическое изд-во, Бухарест, 576 с.
- Павлова З.В., Варламова О.А., Маджуга А.В.** (1981) Раннее распознавание тромботических осложнений у больных раком легкого. В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. Москва, с. 128–138.
- Павловский Д.П.** (1986) Синдром диссеминированной внутрисосудистой свертываемости (ДВС) при раке желудка и кишечника. Вопр. онкологии, 12: 37–42.
- Семко Г.А.** (1998) Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопозе. Укр. біохім. журн., 70(3): 113–118.
- Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В.** (1988) Способ диагностики эндогенной интоксикации. Лаб. дело, 9: 22–24.
- Тютрин И.И., Удуг В.В., Шпisman М.Н.** (1985) Опасность тромбозомболических осложнений у онкологических больных. Вопр. онкологии, 9: 27–31.
- Хазегава Д.К., Блуффилд К.Д.** (1985) Тромбозы и геморрагические состояния у онкологических больных. В кн.: Срочная медицинская помощь в онкологии. Медицина, Москва, с. 143–196.
- Хеднер Улла** (1982) Рак и гемостаз. В кн.: Фибринолиз /Под ред. П.Дж. Гаффни и С. Балкув-Улютина. Москва, с. 208–221.
- Angolli G.** (1997) Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. Thromb. Hemost., 78: 117–120.
- Bick R.L., Strauss I.P., Frankel E.R.** (1996) Thrombosis and hemorrhage in oncology patients. Hematol. Oncol. Clin. North Amer., 10: 875–907.
- Davis R.B., Theologides A., Kennedy R.** (1969) Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and nonmalignant diseases. Ann. Intern. Med., 1(71): 67–80.
- International consensus Statement** (1997) Prevention of venous thromboembolism. Intern. Angiology, 16(1): 3–38.
- Levine M., Rickles F., Kakkar A.K.** (1997) Thrombosis in cancer patients. In: Perry M.C., Whippen D. (Eds.) American Society of Clinical Oncology Educational Book. Alexandria, Va: Amer. Soc. Clin. Oncol., p. 279–282.
- Pandoni P.** (1997) Antithrombotic strategies in patients with cancer. Thromb. Haemost., 78: 141–144.
- Robby S.Y., Major M.C., Colman R.** (1972) Pathology et disseminated intravascular coagulation (DIC). Hu Pathol., 3: 327–343.
- Somama M., Bernard P., Bonnardot I.P., Combe-Tamzol' S., Lanson J., Tissot E.** (1988) Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. Brit. J. Surg., 76: 128.
- Spero I.A., Lewis I.H., Hasiba U.** (1980) Disseminated intravascular coagulation. Thromb. Haemost., 43: 28–33.
- Tanaka K., Imamura T., Watomabe T.** (1978) Pathology of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC): In Antogsy. Acta Haematol. Jap., 41(6): 1048–1055.

EFFECTIVENESS OF PREVENTIVE USE OF FRAGMIN IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS

A.P. Kaban, L.M. Gunina, I.V. Yegorov, V.V. Zhevachevsky, S.D. Yurkovsky

Summary. *Analysis of immediate results of surgical treatment of 8618 patients with malignant neoplasms showed that 46,8% of the patients died of thrombohemorrhagic complications and acute myocardial infarction and 18,1% — died of postoperative pneumonias. A comparative study preventive use of FRAGMIN and unfractionated heparin was carried out. It was shown that use of FRAGMIN was accompanied with more favourable changes in hemocoagulative system as well as structural and functional status of erythrocytes, promotes 3–3,5 fold decrease of post-operative thrombohemorrhagic and pyo-inflammatory complications.*

Key Words: malignant neoplasms, surgical interventions, thromboembolic complications, hemorrhages, FRAGMIN.

Впервые статья опубликована в журнале Український медичний часопис», 2001; №3(23): 30–34.