



Профилактика тромботических осложнений у больных злокачественными глиомами

М.В. Петрова, Г.А. Паньшин, Т.Р. Измайлов

Адрес для переписки: Марина Владимировна Петрова, 9692506@mail.ru

Был проведен анализ частоты венозных тромбозов, возникших во время лучевой терапии у больных с верифицированными злокачественными опухолями головного мозга. Наиболее часто тромбозы глубоких вен регистрировались у больных из группы неблагоприятного прогноза (классы IV и V по классификации рекурсивного анализа разделения, модифицированной специалистами Российского научного центра рентгенорадиологии). Обнаружена достоверная связь между частотой венозных тромбозов и тяжестью состояния больного по индексу Карновского. Ежедневное введение профилактических доз низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин натрия) на протяжении всего курса лучевой терапии значительно снизило частоту тромбозов глубоких вен нижних конечностей. Длительное введение профилактических доз низкомолекулярных гепаринов не вызывало геморрагических осложнений и не влияло на тромбоцитарное звено гемостаза.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, тромбоз глубоких вен, профилактика венозных тромбозов, низкомолекулярные гепарины

Введение

Первичные опухоли головного мозга занимают третье место в структуре онкологической смертности у мужчин и четвертое у женщин, а также находятся на третьем месте по темпам роста заболеваемости среди всех онкологических новообразований [1, 2]. Среди первичных опухолей головного мозга особо выделяются глиомы высокой степени злокачественности, которые составляют 75–85% от общего количества всех глиальных опухолей [3]. У больных злокачественными глиомами венозные тромбозы

развиваются чаще, чем в общей популяции населения, и чаще, чем у пациентов с другими формами злокачественных новообразований [4]. Отчасти это связано с ограничением двигательной активности больных вследствие парезов или плегий нижних конечностей, отчасти – с агрессивными методами химиолучевого лечения злокачественных глиом.

Венозные тромбозы рассматривают как предотвратимую причину летальности больных, поэтому профилактике тромбозов при различных патологических

состояниях уделяется достаточно внимания. Разработаны конкретные рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозов в хирургии, ортопедии, кардиологии [5]. Актуальной остается профилактика венозных тромбозов в практическом здравоохранении с помощью различных механических средств: эластического бинтования нижних конечностей, особенно икроножных мышц, электростимуляции икроножных мышц и интермиттирующей пневматической компрессии голени. Однако результаты применения неспецифических методов профилактики тромбозов глубоких вен в онкологической практике не показали улучшения результатов лечения в отличие от общей хирургии [6].

При наличии механических методов регулирования кровотока в глубоких и поверхностных венах нижних конечностей у больных с высоким риском развития тромбозов преимущество имеют антикоагулянтные лекарственные средства, среди которых в настоящее время первенство отдается низкомолекулярным гепаринам. Однако при многолетнем опыте использования низкомолекулярных гепаринов в целях профилактики тромбоэмболических осложнений до сих пор назначается нефракционированный гепарин, в том числе и онкологическим больным. Вместе с тем многочисленными исследованиями доказано, что антитромботическая активность гепарина изменчива



и индивидуальна, что обусловлено особенностями синтеза антитромбина III в каждом конкретном случае. Кроме того, иммунная тромбоцитопения с последующим тромбозом чаще регистрируется именно при использовании нефракционированного гепарина [7]. Низкомолекулярные гепарины в отличие от нефракционированного гепарина в значительно меньшей степени влияют на активность тромбина, имеют меньший риск развития геморрагических осложнений и не требуют постоянного лабораторного контроля показателей коагуляции [4, 7].

Факт наличия тромботического осложнения у онкологического больного затрудняет проведение комбинированного или химиолучевого лечения и значительно ухудшает прогноз. Тромбоз глубоких вен может протекать бессимптомно и у 36% онкологических больных вызвать тромбоэмболию легочной артерии [4, 5]. Однако исследования по первичной профилактике тромбозов при химиолучевом лечении больных злокачественными новообразованиями представлены единичными публикациями [4], и в настоящее время остается много нерешенных вопросов. Среди них – изучение связи между степенью злокачественности опухоли и частотой развития венозного тромбоза, влияние метода лечения (хирургический, химиотерапия, лучевая терапия) на развитие тромбоза и определение длительности профилактического применения низкомолекулярных гепаринов с целью повышения их эффективности.

Материал и методы исследования

Проанализирован клинический материал, собранный в радиологической клинике Российского научного центра рентгенорадиологии с 2005 по 2013 г. В этот период времени различные варианты химиолучевого лечения получили 609 больных с верифицированными злокачественными опухолями головного мозга третьей (n = 184, 30,2%) и четвертой (n = 425, 69,8%) степени злокачественности.

Все пациенты перед курсом лучевой терапии перенесли хирургическое вмешательство, при этом субтотальное удаление глиомы выполнено у 330 (54,2%) пациентов, тотальное – у 235 (38,6%), стереотаксическая или открытая биопсия – у 44 (7,2%). Применялись традиционный и средний режимы лучевой терапии. При традиционном режиме фракционирования (n = 329, 54%) разовая очаговая доза (РОД) составила 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) у пациентов с опухолью третьей степени злокачественности – 54–56 Гр, четвертой степени – 60–62 Гр. Режим среднего фракционирования применялся у 280 (46%) больных и подразумевал РОД 3 Гр, СОД 45–48 Гр (опухоль третьей степени) и 51–54 Гр (опухоль четвертой степени).

В процессе химиолучевого лечения больным проводились следующие виды планового обследования: анализ периферической крови, определение уровня трансаминаз, D-димера в сыворотке крови, фибриногена и протромбинового индекса с периодичностью один раз в пять дней, международного нормализованного отношения с периодичностью один раз в семь дней. Инструментальные методы включали в себя рентгенографию грудной клетки, доплерографию сосудов нижних конечностей, компьютерную или ядерно-магнитную резонансную томографию головы (с целью отслеживания динамики основного заболевания и результативности лучевой терапии), гастроскопию для контроля состояния слизистой желудка.

Все больные уже при поступлении имели двигательные нарушения, у 256 пациентов наблюдались выраженные когнитивные расстройства, эти больные не могли себя обслуживать и нуждались в квалифицированном уходе, осуществляемом медицинским персоналом или родственниками.

В процессе исследовательской работы был проведен анализ частоты тромботических осложнений в зависимости от степени злокачественности опухоли и величины индекса Карновского (шкала оценки качества жизни).

Отдельно выделена группа больных (n = 134), которым проводилась медикаментозная профилактика низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия ежедневно однократно в профилактической дозе 40 мг или 60 мг для тучных больных) в течение всего периода лучевого лечения независимо от наличия или отсутствия дополнительных факторов риска развития тромбоза. В раннем послеоперационном периоде эти больные также получали низкомолекулярные гепарины в сочетании с механической пневмокомпрессией.

Результаты исследования и их обсуждение

Тромбоз сосудов нижних конечностей по данным ультразвукового исследования и доплерографии был выявлен у 144 (23,6%) пациентов. Наиболее частой локализацией тромбоза явились поверхностные и глубокие вены нижних конечностей. Сочетание тромбозов поверхностных и глубоких вен нижних конечностей имело место у 36 больных.

При этом клинические проявления тромбоза глубоких вен (увеличение конечности в объеме, воспалительные изменения при сочетанном поражении поверхностных и глубоких вен) отмечены после хирургического лечения у 18 (2,9%) больных, в процессе проведения химиолучевого лечения – у 11 (1,8%). У остальных пациентов жалобы, связанные с выявленным тромбозом, отсутствовали.

Анализ сроков возникновения тромботических осложнений показал, что с увеличением количества сеансов лучевой терапии возрастает риск развития тромбозов. При поступлении в клинику Российского научного центра рентгенорадиологии (в среднем через две недели после хирургического лечения) тромбозы глубоких вен выявлены у 16 (11,1%) больных. У 24 (16%) больных тромботические осложнения развились на первой неделе лучевой терапии, у 47 (32,6%) больных – на третьей неделе. После четвертой недели тромбозы были выявлены у 57 (39,5%) больных.



Таблица 1. Летальность и тромботические осложнения у больных различных классов согласно классификации рекурсивного анализа разделения, модифицированной специалистами Российского научного центра рентгенодиагностики

Класс	Всего больных	Умерло, n (%)	Пациенты с тромбозами, n (%)
I	69	2 (2,8%)	2 (2,8%)
II	99	15 (15%)	2 (2,0%)
III	168	41 (24%)	9 (5,3%)
IV	185	107 (57%)	84 (45,4%)
V	88	68 (77%)	47 (53,4%)
Всего	609	193 (40%)	144 (30,3%)

Уровень достоверности значений: между II и III классом – $p=0,01475$; между III и IV – $p=0,00099$; между IV и V классом – $p=0,00395$.

Таблица 2. Частота выявления тромбозов вен нижних конечностей в зависимости от состояния больных по индексу Карновского

Индекс Карновского	Количество больных, n (%)	Пациенты с тромбозами, n (%)
80–100%	234 (38,84%)	46 (19,6%)
60–70%	265 (43,5%)	62 (23,4%)*
30–50%	110 (18,1%)	36 (32,7%)
Всего	609	144 (23,6%)

* Уровень достоверности значений между индексом Карновского 60–70% и 80–100%: $p=0,00348$.

При сравнении количества больных с тромбозами в группах с третьей и четвертой степенью злокачественности глиом достоверных различий получено не было. Однако при использовании классификации рекурсивного анализа разделения (Recursive Partition Analysis – RPA), модифицированной специалистами Российского научного центра рентгенодиагностики, выявлено, что наибольшее количество тромбозов встречается у больных V класса. (RPA разделяет больных на классы благоприятного (классы I–III) и неблагоприятного (классы IV–V) прогноза [3, 8].) Так, доля больных с тромбозами при распределении на I–V классы составила 2,8, 2,0, 5,3, 45,4 и 53,4% соответственно. Это свидетельствует о прямой взаимосвязи между риском развития тромбозов и прогнозом состояния больных. Кроме того, выявлена прямая взаимосвязь между летальностью и наличием тромбозов у больных, относящихся к различным классам (табл. 1).

Тромбоэмболия легочной артерии как наиболее грозное и часто летальное осложнение возникла у восьми (1,3%) больных и у пяти (2,6%) стала непосредственной причиной летального исхода. Все больные были из группы неблагоприятного прогноза (IV и V классы).

В ходе исследования определялось функциональное состояние пациентов (по величине индекса Карновского). У большинства ($n=265$, 43,5%) пациентов индекс Карновского составил 60–70%, у 234 (38,8%) – 80–100%, а у 110 (18,1%) – 30–50%. Наибольшее количество тромбозов (32%) выявлено у больных с индексом Карновского, равным 30–50% (табл. 2).

Известно, что в период формирования тромбоза глубоких вен всегда имеет место механизм развития подострого диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови с потреблением фибриногена, факторов протромбинового комплекса, антитромбина III с резким повышением маркеров внутрисосудистого тромбообразования.

При анализе исходного состояния системы гемостаза у больных злокачественными глиомами установлено достоверное укорочение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение количества фибриногена. Это рассматривалось как активация прокоагулянтного компонента свертывающей системы крови у больных и с признаками венозного тромбоза, и без таковых. Концентрация D-димера, одного из наиболее чувствительных маркеров тромбообразования, исходно была высока у всех поступивших больных: $5,2 \pm 0,45$ мкг/мл, что допустимо при наличии онкологического заболевания и выполненного хирургического вмешательства. У больных с тромбозами концентрация D-димера была достоверно больше: $8,3 \pm 0,52$ мкг/мл и оставалась высокой длительное время. Терапия низкомолекулярными гепаринами в лечебных дозах приводила к снижению концентрации D-димера (до $4,8 \pm 0,58$ мкг/мл)

через шесть – девять дней применения лечебных доз эноксапарина. Следовательно, можно считать D-димер маркером динамики тромботического процесса в ходе лечения выявленных тромбозов. Таким образом, изменения в системе гемостаза у больных злокачественными глиомами указывали на риск развития тромботических осложнений. Это требовало проведения профилактики, включающей кроме стандартных немедикаментозных методов (активизация больных с ограниченными или невозможными движениями в нижних конечностях) постоянное введение низкомолекулярных гепаринов на протяжении всего срока лучевой терапии (шесть недель). Больные, у которых был применен данный метод профилактики ($n=134$), входили в группу неблагоприятного прогноза (IV и V классы) с тяжестью состояния по индексу Карновского 60–70% и 80–100%. Средний уровень D-димера снижался на первой неделе применения эноксапарина в профилактической дозе и держался на уровне $4,1 \pm 0,74$ мкг/мл, что было достоверно ниже концентрации D-димера у больных, получавших антикоагулянты только с лечебной целью.

Несмотря на исходную тяжесть состояния, тромбозы глубоких вен у этих пациентов выявлялись гораздо реже, чем в общей исследовательской популяции: в восьми (5,9%) и 144 (30,3%) случаях соответственно. Тромбоэмболий в данной группе больных не было. В целом частота тромбозов в группе длительной профилактики низкомолекулярными гепаринами составила 5,9% (у восьми из 134 больных), в группе лечения выявленных тромбозов – 28,6% (у 136 из 475 больных).

При диагностировании тромбоза глубоких вен назначались лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин натрия по 40–80 мг через 12 часов до суммарной дозы 160 мг у тучных больных). Лечение продолжали до ликвидации признаков тромбоза по данным ультразвукового исследования. Лучевую терапию на



время применения лечебных доз временно прекращали.

Существует мнение, что длительное применение низкомолекулярных гепаринов связано с опасностью геморрагических осложнений. Анализ геморрагических осложнений у больных злокачественными глиомами при применении лечебных доз эноксапарина показал низкую частоту появления гематурии (у двух больных прямая связь с эноксапарином не установлена) и отсутствие случаев острого язвенного кровотечения (все больные получали ингибиторы протонной помпы). Количество тромбоцитов в анализе периферической крови на третьей неделе


лучевой терапии имело тенденцию к снижению, но не выходило за рамки референтных значений.

Заключение

У больных злокачественными опухолями головного мозга тромбоз глубоких вен нижних конечностей является частым осложнением, значительно ухудшающим прогноз послеоперационной лучевой терапии. Частота выявления тромбоза находится в прямой зависимости от тяжести состояния больного и агрессивности опухоли.

Увеличение концентрации гемостазиологических факторов риска развития тромботических

осложнений, в частности D-димера, свидетельствует о постоянной готовности к тромбообразованию у больных злокачественными глиомами. Низкомолекулярные гепарины в этих условиях являются патогенетически обоснованным методом профилактики тромботических осложнений.

Длительное применение (шесть недель) эноксапарина натрия в профилактической дозе (40 мг) позволяет значительно снизить риск развития тромбозов глубоких вен у больных злокачественными глиомами, получающих лучевую терапию после паллиативных хирургических вмешательств. 

Литература

1. Buckner J.C., O'Fallon J.R., Dinapoli R.P. et al. Prognosis in patients with anaplastic oligoastrocytoma is associated with histologic grade // J. Neurooncol. 2007. Vol. 84. № 3. P. 279–286.
2. Stewart L.A. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials // Lancet. 2002. Vol. 359. № 9311. P. 1011–1018.
3. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Даценко П.В. Факторы риска и отдаленные результаты лечения при опухолях головного мозга 3–4-й степени злокачественности // www.vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/v10.htm.
4. Сомонова О.В., Маджута А.В., Елизарова А.Л. и др. Тромботические осложнения и их профилактика низкомолекулярными гепаринами у онкологических больных // Сопроводительная терапия в онкологии. 2005. № 1. С. 42–45.
5. Сулимов В.А., Головина С.М., Дубровная Н.П. и др. Российские данные международного регистра ENDORSE, посвященного выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен в стационарах, располагающих возможностями оказания экстренной медицинской помощи // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008. Т. 4. № 3. С. 6–16.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. М.: Медиа-Сфера, 2010.
7. Ряженев В.В., Горохова С.Г. Клинико-экономический анализ применения низкомолекулярных гепаринов в рутинной клинической практике // www.t-patient.ru/archive/tp6-12/tp6-12_880.html.
8. Измайлов Т.Р., Даценко П.В., Паньшин Г.А. Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1) // www.vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/izmt_v11.htm.

Prophylaxis of Thrombotic Complications in Patients with Malignant Glioma

M.V. Petrova, G.A. Panshin, T.R. Izmaylov

Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine

Contact person: Marina Vladimirovna Petrova, 9692506@mail.ru

Analysis of incidence of vein thrombosis appeared during radiation therapy in patients with verified high-grade malignant brain tumors was performed. Deep vein thrombosis were most common in patients from group of unfavorable prognosis (class IV and V as assessed according to classification of recursive analysis modified at the Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine). A significant link was found between frequency of vein thrombosis and severity of patient's condition according to Karnofsky index. Daily administration of lower-molecular weight heparins at therapeutic doses (enoxaparin sodium) during entire course of radiation therapy was shown to substantially reduce incidence of deep vein thrombosis of the lower limbs. Long-term administration of lower-molecular weight heparins at therapeutic doses did not result in hemorrhagic complications or affect thrombotic arm of hemostasis.

Key words: brain tumors, deep vein thrombosis, prophylaxis of vein thrombosis, lower-molecular heparins