

# Тромбозы и тромботические осложнения при онкогематологических заболеваниях

Морозов Д.Н., Самойлова О.С., Самоделкина Л.А., Сорокина И.В., Миронова Н.В., Гришунина М.Е., Васильев Д.М., Макаровская П.В., Суворова А.А.

ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород

Патогенез тромботических осложнений у онкогематологических больных – это сложный многоступенчатый процесс, в котором важную роль играют изменения в системе гемостаза, обусловленные как самой опухолью, так и противоопухолевым лечением. Особенность тромбозомболических осложнений у больных со злокачественными новообразованиями кроветворной ткани заключается в том, что они распространенные, мигрирующие, часто рецидивирующие и тяжело поддаются лечению. В проведенных исследованиях, установлено, что риск ВТЭО у онкогематологических больных (лимфомы, множественная миелома и др.) не уступает или даже превышает таковой у пациентов с солидными опухолями. Из элементов классической триады Вирхова (гиперкоагуляция, повреждение сосудистого эндотелия и изменение кровотока) именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, служит определяющим фактором внутрисосудистого тромбообразования у онкогематологических больных, поскольку опухолевые клетки выделяют в кровь специфический прокоагулянт, который непосредственно активирует систему свертывания крови. Кроме того, в опухолевых клетках обнаружены и другие прокоагулянты, в частности прокоагулянты, обладающие свойствами фактора V, которые ускоряют формирование протромбинового комплекса. В опухолевых клетках обнаружена прокоагулянтная активность со свойствами фактора XIII, усиливающая прочность сформировавшегося фибринового сгустка.

Нормальные ткани могут вырабатывать прокоагулянты в ответ на опухоль. Провоспалительные цитокины, главным образом фактор некроза опухоли и интерлейкин-1(ИЛ-1), секретируемые опухолевыми клетками, значительно повышают экспрессию тканевого фактора моноцитов. Провоспалительные цитокины, выделяемые как опухолью, так и клетками крови (моноциты и др.) путем сложных взаимодействий с тканевым фактором и тромбомодулином, усиливают прокоагулянтную и снижают антикоагулянтную и фибринолитическую активность стенки сосудов, что имеет существенное значение в формировании сосудистых тромбов. Наряду с активацией прокоагулянтного звена опухолевые клетки или циркулирующие опухолевые мембраны могут непосредственно воздействовать на тромбоцитарное звено системы гемостаза. Это вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов с образованием опухолево-тромбоцитарных микротромбов и микроэмболов, а также адгезивных молекул. Об активации системы гемостаза у онкологических больных свидетельствует повышенное содержание фрагментов F1+2 протромбина, комплекса тромбин + антитромбин, фибринопептида A, активированного протеина C, фактора VIII. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и ДВС-синдрома.

**Клинические примеры тромбозомболических осложнений у онкогематологических больных на базе гематологического отделения ОКБ им. Н.А. Семашко**

## Неходжкинские лимфомы

**Пациент Е., 33 лет с диагнозом:** диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности с поражением шейных, надключичных л/у справа, bulky-синдром с сосудистой компрессией, II В стадия, осложненная тромбозом внутренней яремной вены справа.

**Пациентка В., 40 лет, с диагнозом:** первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома с поражением всех групп внутригрудных лимфоузлов и лимфоузлов средостения, 2В стадии, осложненная синдромом сдавления верхней полой вены. Тромбоз внутренних яремных вен.

**Пациентка П., 62 лет, с диагнозом:** диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, non-GCB тип, с поражением шейной группы лимфоузлов, внутрибрюшных лимфоузлов и лимфоузлов малого таза, селезенки, IIIBS стадии, осложненная окклюзионным тромбозом наружной подвздошной, общей и поверхностной бедренной, подколенной, большеберцовых вен в верхней трети, большой подкожной вены в верхней трети.

**Пациент Л., 36 лет, с диагнозом:** первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома с поражением лимфоузлов средостения, поражением правого легкого, перикарда, паховых лимфоузлов, синдром сдавления верхней полой вены. Тромбоз подключичной вены справа.

**Пациент Д., 42 года, с диагнозом:** первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома с поражением лимфоузлов средостения, периферических, забрюшинных, верхней доли левого легкого, перикарда, левого надпочечника, Bulky-синдром, 4EB стадии. Синдром сдавления верхней полой вены, правой и левой легочных артерий. Тромбоз внутренней яремной, подключичной, подмышечной, плечевых вен слева.

**Пациент Х., 66 лет, с диагнозом:** диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, non GCB-тип, с поражением лимфоузлов шеи, малого таза, паховых, внутрибрюшных, внутригрудных лимфоузлов, 3В стадии. Bulky-синдром. Флеботромбоз правой бедренной артерии. ТЭЛА долевых и сегментарных ветвей правой легочной артерии.

**Пациент Т., 52 лет, с диагнозом:** множественная миелома, диффузно-очаговая форма, с секрецией парапротеина IgG каппа типа и белка Бенс-Джонса каппа типа, 3А стадии, с наличием мягкотканого очага на боковой поверхности грудной клетки справа. На фоне терапии талидомидом – развитие тромбозомболии ствола легочной артерии с рецидивирующей инфаркт пневмонией.

**Пациент К., 59 лет, с диагнозом:** множественная миелома, диффузно-очаговая форма, с секрецией парапротеина IgG каппа типа, II стадия. На фоне терапии ревлидомом – тромбоз наружной подвздошной вены, общей бедренной вены, поверхностной бедренной вены, подколенной вены, большеберцовых вен справа. Тромбоз большой подкожной вены справа.

**Пациент К., 62 лет, с диагнозом:** множественная миелома, диффузно-очаговая форма, с секрецией парапротеина IgG ламбда типа и белка Бенс-Джонса ламбда типа, 3В стадии с мягкоткаными ком-

понентами левой подвздошной кости. Тромбофилический синдром, рецидивирующие тромбозы вен нижних конечностей, тромбозы воротной и селезеночной вены, осложненные повторными ТЭЛА.

## Острый лейкоз

**Пациент Ш., 28 лет, с диагнозом:** острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, 1 атака, ремиссия 1, осложненный флеботромбозом левой ноги на фоне сепсиса.

**Пациент Б., 59 лет, с диагнозом:** острый миелобластный лейкоз 1 атака, ремиссия 1, осложнившийся тромбозом подключичной вены на фоне сепсиса.

## ЛПЗ и JAK-2+ ХМПЗ

**Пациент Х., 62 лет., с диагнозом:** В-клеточный хронический лимфолейкоз, стадия В по Binet. ХМПЗ, JAK-2+, Эритремия. Тромбофлебит левой полключичной вены.

**Пациентка Р., 68 лет, с диагнозом:** В-клеточная лимфома из клеток типа малых лимфоцитов / В-клеточный хронический лимфолейкоз, IVB стадии. JAK-2 позитивное ХМПЗ – эритремия.

**Пациент Б., 56 лет, с диагнозом:** В-клеточная крупноклеточная лимфома с поражением лимфатических узлов левой аксиллярной области, брюшной полости, печени, л/узлов забрюшинного пространства, придаточных пазух носа, IVA стадии. JAK-2 позитивное ХМПЗ – эссенциальный тромбоцитоз.

## Терапевтическая тактика при различных онкогематологических заболеваниях

### Неходжкинские лимфомы

Проведение предфазы глюкокортикоидами и / или малыми дозами цитостатических для уменьшения объема опухолевой массы на фоне сопроводительной антикоагулянтной терапии НМГ.

### Множественная миелома

Проведение антикоагулянтной и / или антиагрегантной терапии и раннее начало противомиеломной терапии для уменьшения выраженности гипервискозного синдрома. Профилактическая антикоагулянтная и / или антиагрегантная терапия на фоне терапии ИМИДаами.

### Острый лейкоз / ЛПЗ и JAK-2+ ХМПЗ

Проведение адекватной антибактериальной и противогрибковой терапии + антикоагулянтная терапия. Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия.Ди

### Диагностика ВТЭО

- клиническая картина и данные осмотра,
- инструментальные: УЗ доплеровское / дуплексное сканирование сосудов, КТ ангиопульмонография или с контрастным усилением, ЭХО-КС,
- лабораторные: коагулология с определением уровня РФМК, Д-димеров, антитромбина III.

### Профилактика и лечение тромбозомболических осложнений

#### Первичная профилактика:

- 1) эноксапарин натрия (клексан) – 40 мг (4000 ME) в сутки подкожно,
- 2) надропарин кальция (фраксипарин) – 0,3 мл (2800 ME) в сутки подкожно.

#### Лечение:

- 1) эноксапарин натрия (клексан) – 1 мг/кг (100 ME/кг) каждые 12 ч (80–160 мг в сутки) подкожно,
- 2) надропарин кальция (фраксипарин) – 86 ME/кг каждые 12 ч (0,9–1,8 мл в сутки) подкожно.

#### Вторичная профилактика:

Возможно продолжение применения НМГ у групп высокого риска и/или переход на оральные антикоагулянты – дабигатран (прадакса) 150 мг в сутки или ривароксабан (ксарелто) 15–20 мг в сутки.

### Исходы

- Рассасывание тромба
- Канализация тромба
- Реканализация сосуда

### Выводы

- 1) Низкомолекулярные гепарины являются эффективным средством первичной профилактики и терапии тромботических осложнений.
- 2) Низкомолекулярные гепарины имеют широкую биодоступность и не требуют строгого лабораторного контроля.
- 3) Низкомолекулярные гепарины не требуют титрования дозы, что создает «поле» для широкого применения новых оральных антикоагулянтов
- 4) Низкомолекулярные гепарины расширяют возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни больных.

