

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Одесский национальный медицинский университет

Введение

Взаимосвязь между тромбозами и онкологическими заболеваниями известна более 120 лет. В 1865 г. известный французский врач А. Труссо (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 не распознанного злокачественного новообразования [1–3]. Тогда же А. Trousseau заметил, что этому тромбообразованию при опухолях способствует специфическая предрасположенность крови больного к гиперкоагуляции. Свое предположение А. Trousseau подтвердил печальным личным опытом. Обнаружив у себя тромбофлебит поверхностной вены левой руки, он предсказал и позднее диагностировал у себя рак желудка, от которого и погиб несколько месяцев спустя [4–6].

Корреляция между тромбозом и опухолевым процессом

В 1951 г. были опубликованы результаты первого ретроспективного исследования R. Askerman и J. Estes, которые показали значение тромбоэмболического заболевания для обнаружения скрытой опухоли: рак был выявлен у 9 % наблюдавшихся. С 1980-х годов про-

ведено много изысканий, в которых подтверждены связи между тромбозами и опухолями. В настоящее время установлено, что венозная тромбоэмболическая болезнь и рак связаны двусторонней клинической корреляцией. Так, венозная тромбоэмболия может оказаться основным клиническим проявлением нераспознанного рака. Было показано, что у больных с подозрением на тромбоз глубоких вен или тромбоэмболию легочной артерии в последующем рак чаще развивался, если диагноз тромбоэмболического заболевания был подтвержден [7–14]. У больных с идиопатической венозной тромбоэмболической болезнью (при отсутствии известных факторов риска) вероятность наличия злокачественного заболевания составляет 15–20 % [15–21].

Распространенность тромбоза глубоких вен также может быть фактором риска скрыто протекающего злокачественного процесса, о чем свидетельствуют недавние исследования, показавшие, что у больных раком с тромбозом глубоких вен поражение другой ноги встречается чаще, чем у больных другими заболеваниями [22–24].

С другой стороны, у больных с установленным злокачественным новообразованием на любой стадии возможно развитие венозных тромбоэмболических осложнений. Онкологическое заболевание — важный фактор возможности возникновения венозного тромбоза, и его наличие увеличивает в 6 раз

риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [25–28]. От 15 до 35 % онкологических больных имеют клинически очевидные тромбоэмболические осложнения. Постмертные исследования показали существенное увеличение распространенности тромбоэмболической болезни: среди больных, умерших от рака, частота выявления тромбоза достигает 50 %. Сегодня стало очевидным, что тромбоэмболические осложнения являются второй причиной смерти у онкологических больных [1; 15; 29; 30].

Вероятность возникновения венозных тромбозов различается в зависимости от характера опухоли. Особенно предрасположены к развитию венозных тромбоэмболических осложнений больные с муцин-секретирующими аденокарциномами желудочно-кишечного тракта, миелопролиферативными заболеваниями, больные раком поджелудочной железы, легких и яичников. Так, частота возникновения венозных тромбозов у пациентов, страдающих раком желудка, кишечника и поджелудочной железы, составляет 17, 16 и 18 % соответственно. В то же время при раке молочной железы, предстательной железы, меланоме венозные тромбы встречаются лишь в 2–8 % случаев [3; 5; 6; 31–34].

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии — наиболее часто выявляемые тромбоэмболические осложнения у онкологических больных. Од-

нако могут быть и значительно реже встречающиеся тромбозы необычной локализации: мигрирующий поверхностный тромбоз флебит, синдром Бадд — Хиари; тромбоз портальных вен, церебральный микроваскулярный артериальный тромбоз и артериальный тромбоз пальцев ног и рук, небактериальный тромботический эндокардит. Были опубликованы сведения о нескольких случаях тромбоза внутренней яремной вены [2; 4; 6].

Синдром Труссо — мигрирующий поверхностный тромбоз флебит — достаточно редкий вариант тромбоемболического осложнения, который характеризуется возвратным венозным тромбозом поверхностных вен необычной локализации (рук, передней грудной стенки и т. д.). Чаще всего он наблюдается у больных раком легких и поджелудочной железы, может спонтанно проходить в течение нескольких дней [4; 5; 35; 36].

Тромбоз печеночных вен (синдром Бадд — Хиари) чаще встречается у больных миелопролиферативными заболеваниями; характеризуется асцитом, гепатомегалией, расширением вен передней брюшной стенки и спленомегалией [6].

Тромбоз портальных вен обнаружен у больных раком печени, почек и надпочечников; также он может быть связан с миелопролиферативными заболеваниями. Для него характерна портальная гипертензия, ведущая к спленомегалии [5; 36].

Небактериальный тромботический эндокардит отмечается у больных раком поджелудочной железы и легких; характеризуется асептическими тромботическими вегетациями на створках митрального и аортального клапанов, которые служат источником эмболии в артериях мозга, почек, селезенки и печени [5; 35; 36].

Патогенетические механизмы, обуславливающие развитие тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями, вклю-

чают комплекс взаимодействий между опухолевой клеткой, больным и системой гемостаза.

Основные причины внутрисосудистого тромбообразования, как было показано Р. Вирховым (1846–1856), — это повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, — особенно значимый и определяющий фактор у больных со злокачественными новообразованиями [5; 37–40].

Пути активации свертывания крови у онкологических больных

Опухолевые клетки могут непосредственно продуцировать различные прокоагулянтные молекулы, которые активируют свертывание крови. Наиболее изучены две прокоагулянтные активности, связанные с опухолевыми клетками, — тканевый фактор и раковый прокоагулянт [35; 39–41] (рис. 1).

Тканевый фактор (ТФ) — трансмембранный гликопротеин, представляющий собой одноцепочечную молекулу, состоящую из 263 аминокислотных остатков. Он действует как поверхностный рецептор и кофактор активации фактора VII. Объединение ТФ с фактором VII приводит к образованию комплекса, активирующего факторы Ха и тромбин, запускающие процесс внутрисосудистого свертывания крови. Тка-

невый фактор выделен из большинства опухолевых тканей.

Раковый прокоагулянт (СР) представляет собой кальций-зависимую цистеиновую протеиназу, состоящую из 674 аминокислотных остатков, которая непосредственно активирует фактор X свертывания крови, независимо от фактора VII. Раковый прокоагулянт экспрессируется опухолевыми клетками и эмбриональной тканью [6; 42–44].

Кроме этого, опухолевые клетки активируют прокоагулянтное звено системы гемостаза за счет образования рецептора фактора V. Этот рецептор появляется на поверхности опухолевой клетки в пузырьках плазменной мембраны и ускоряет формирование протромбиназного комплекса (фактор V + фактор X + кальций + тромбоциты). В опухолевых клетках обнаружена прокоагулянтная активность, обладающая свойствами фактора XIII, усиливающая прочность сформировавшегося фибрина [36; 45].

В то же время здоровая неопухолевая ткань может вырабатывать прокоагулянтные активности в ответ на опухоль. Провоспалительные цитокины, в том числе тумор-некротический фактор (TNF) и интерлейкин-1 (IL-1), секретлируемые опухолевыми клетками, значительно повышают экспрессию ТФ моноцитов. Исследования последних лет показали, что прокоагулянтная активность ТФ моноцитов и тканевых макрофагов играет решающую роль в активации свертывания кро-

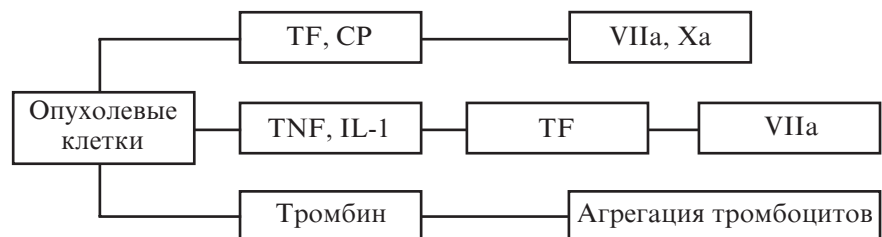


Рис. 1. Пути активации свертывания крови у онкологических больных: ТФ — тканевый фактор; СР — раковый прокоагулянт; TNF — тумор-некротический фактор; IL-1 — интерлейкин-1

ви у больных со злокачественными новообразованиями [5; 6; 36; 44].

Провоспалительные цитокины, выделяемые опухолью и клетками крови, нарушают регуляцию тромбомодулина сосудистых эндотелиальных клеток, повышают экспрессию TF и ингибиторов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена-1 — PAI-1) сосудистого эндотелия. Нарушение регулирующего действия эндотелия снижает синтез печенью антитромбина III и протеина С. Указанные изменения ведут к усилению прокоагулянтной, снижению антикоагулянтной и фибринолитической активности стенки сосудов, что существенно влияет на формирование сосудистых тромбов [23; 36; 46–48].

Наряду с прокоагулянтной активностью моноцитов и эндотелиальных клеток, опухолевые клетки или циркулирующие опухолевые мембраны воздействуют на тромбоцитарное звено системы гемостаза, повышая адгезию и агрегацию тромбоцитов. Этот механизм осуществляется в результате генерации тромбина мембранами опухолевых клеток, а также усиления метаболизма арахидоновой кислоты и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышения уровня фактора Виллебранда [6; 32; 38; 48].

Таким образом, TF и CP опухолевых клеток, TF моноцитов, тканевых макрофагов и эндотелиальных клеток, повышение агрегации тромбоцитов запускают каскад внутрисосудистого свертывания крови у онкологических больных [5–7; 39; 42; 49].

Соединяясь с активированным им фактором VIIa, TF образует мощный прокоагулянтный комплекс. Именно ему, по данным современных исследований, принадлежит ведущая роль в запуске свертывания крови [43; 50–53] (рис. 2).

После инактивации части комплекса TF-VIIa антикоагулянтной системой (ингибито-

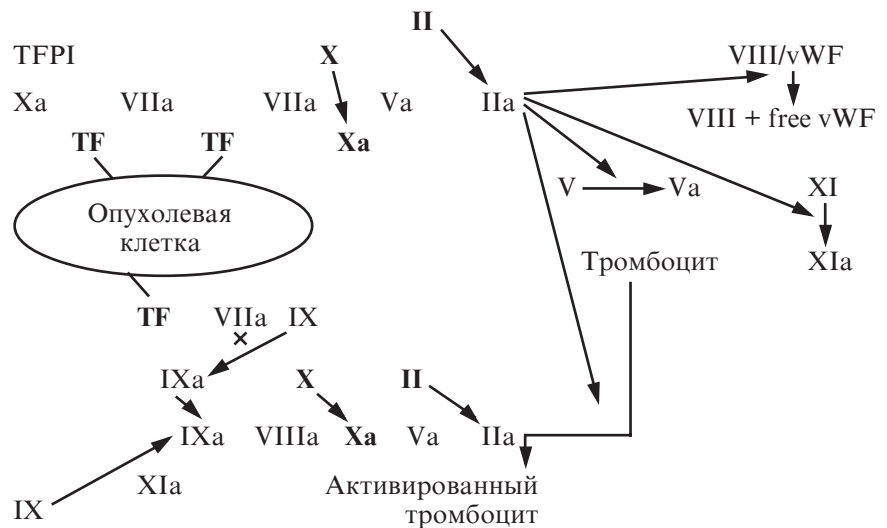


Рис. 2. Активация свертывания крови: TFPI — ингибитор пути тканевого фактора; vWF — фактор Виллебранда; free-WF — свободный фактор Виллебранда; XIa — фактор на поверхности активированных тромбоцитов, также превращает IX в фактор IXa

ром пути TF — TFPI — в связи с Xa) оставшаяся часть TF-VIIa превращает фактор X в фактор Xa. Образовавшаяся активная протромбиназа (фактор Xa, фактор Va, кальций и фосфолипидная поверхность тромбоцитов) переводит протромбин (II) в тромбин (IIa) [51; 52; 54].

Комплекс TF-VIIa также активирует фактор IX (IXa). Активированный фактор IXa, при взаимодействии с фактором VIIa, кальцием и поверхностью тромбоцитарной мембраны (теназный комплекс), превращает X в фактор Xa и далее — протромбин в тромбин.

Кроме того, фактор IXa может произойти от фактора IX через систему контактной активации, которая состоит из фактора XII, высокомолекулярного кининогена, прекалликреина и фактора XI.

Образовавшийся тромбин активирует тромбоциты, фактор V в Va, фактор XI в XIa и фактор VIII в VIIIa (после отделения фактора VIII от фактора Виллебранда) [47; 55–58].

Но самая важная функция тромбина — превращение фибриногена в фибрин через формирование промежуточных продуктов фибрин-мономеров (рис. 3). Кроме того, тромбин

активирует фактор XIII (XIIIa). Мономеры фибрина, объединяясь, образуют нестабильный фибрин. При помощи фактора XIII нестабильный фибрин превращается в стабильный [2; 37; 51; 59].

Генерация тромбина ограничена действием тромбомодулина (рис. 4). Тромбин после связывания его с тромбомодулином меняет направленность своего действия: уже не запускает свертывание, а, наоборот, активирует протеин С (активированный протеин С — APC), который снижает генерацию тромбина [51; 60].

Хирургическое лечение и система гемостаза

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств. Более 25 % случаев тромбоэмболии легочной артерии и тромбозов глубоких вен непосредственно связаны с хирургическими вмешательствами [61; 62]. При ортопедических операциях их частота составляет уже около 50 %, при абдоминальных, гинекологических, урологических операциях — 30 % [7; 37; 63–69; 75]. Хирургическое лечение, применяемое в первую очередь у большинства больных с



Рис. 3. Эндогенный фибринолиз и образование D-димера

солидными опухолями, — дополнительный фактор риска развития тромбозов, поскольку система свертывания крови оказывается более активированной во время и после операции [1; 7; 70].

Исследования, проведенные в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН [71; 72], показали, что под влиянием оперативного вмешательства уже в начале операции отмечается активизация системы гемостаза, которая нарастает в наиболее травматичный момент и к концу операции.

Усиливается общая свертывающая способность крови, повышается содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, агрегационная активность тромбоцитов. В послеоперационном периоде гиперкоагуляция нарастает, развивается гиперкомпенсированная форма хронического внутрисосудистого свертывания крови. Указанные изменения способствуют тромбообразованию в глубоких венах нижних конечностей и русле микроциркуляции

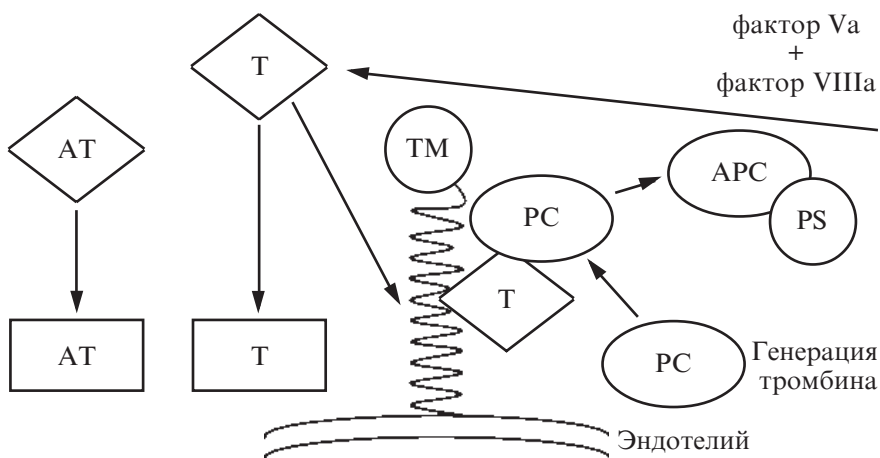


Рис. 4. Регуляция активности тромбина: ТМ — тромбомодулин; Т — тромбин; АТ — антитромбин III; РС — протеин С; PS — протеин S; APC — активированный протеин С

жизненно важных органов [4; 45; 55; 73; 74; 76].

Выводы

1. Венозная тромбозная болезнь и рак связаны двусторонней клинической корреляцией. Так, венозное тромбозное заболевание может оказаться основным клиническим проявлением нераспознанного рака. С другой стороны, у больных с установленным злокачественным новообразованием на любой его стадии возможно развитие венозных тромбозных осложнений.

2. Нарушения системы гемостаза наблюдаются у 100 % онкологических больных. Гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, — особенно значимый и определяющий фактор у больных со злокачественными новообразованиями.

3. Наличие тромбозов у больных раком превышает 50 % и связано это с тем, что опухолевые клетки непосредственно продуцируют различные прокоагулянтные молекулы, активирующие свертывание крови.

4. Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, например, при гинекологических операциях — 30 %.

5. Такие нарушения в системе гемостаза требуют своевременной диагностики, профилактики и комплексной коррекции на периоперационных этапах лечения больных раком, что является малоизученным и перспективным направлением в онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарабрин О. А. Опасность тромбозных осложнений у онкологических больных / О. А. Тарабрин, И. И. Тютрин // Материалы 3-й конференции онкологов России. — Томск : ТГУ, 1993. — С. 86–88.
2. Levine M. N. Thrombosis in cancer patients / M. N. Levine, F. Rickles, A. K. Kakkar // American Society of Clinical Oncology, 38th Annual Meeting, Orlando. — 2002, May. — Vol. 18/21. — P. 57–60.

3. *Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris / A. Trousseau. – London : New Sydenham Society, 1872. – P. 281–295.*
4. *Рак и тромбоз / В. П. Балуда, М. В. Балуда, И. К. Тлепшуков, А. Ф. Цыб. – М. ; Обнинск, 2001. – 153 с.*
5. *Green K. B. Hypercoagulability in cancer / K. B. Green, R. L. Silverstein // Hemat. Oncol. Clin. North. Am. – 1996. – Vol. 10. – P. 499–530.*
6. *Hillen H. F. Thrombosis in cancer patients / H. F. Hillen // ESMO, Annual, of oncology. – 2000. – Vol. 11 (suppl. 3). – P. 273–276.*
7. *Тарабрин О. А. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемостаза у больных раком тела матки на этапах хирургического лечения / О. А. Тарабрин, А. В. Туренко, С. С. Щербаков // Здоровье женщины. – 2010. — № 4 (50). – С. 130–133.*
8. *Venous thromboembolism and cancer / J. A. Baron, G. Gridley, E. Weiderpass [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1077–1080.*
9. *Monitoring of coagulation in patients after abdominal cancer surgery / O. Tarabrin, V. Suslov, S. Kalinchuk [et al.] // Critical care. – 2011. – Vol. 15, Suppl. 1. — P. S153.*
10. *Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis / G. Comuz, S. D. Pearson, M. Creager [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1996. – Vol. 125. – P. 785–793.*
11. *Diagnosis of cancer-associated vascular disorders / J. E. Naschitz, D. Yeshurun, S. Eldar [et al.] // Cancer. – 1996. – Vol. 77. – P. 1759–1767.*
12. *Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer / P. Prandoni, A. W. Lensing, H. R. Buller [et al.] // New Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 1128–1133.*
13. *Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer / P. Prandoni // Thrombosis and Haemostasis. – 1997. – Vol. 78. – P. 141–144.*
14. *The risk of diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism / M. T. Sorensen, L. Mellekjaer, F. H. Steffensen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 1169–1173.*
15. *Шутикова А. С. Тромбоцитарный гемостаз / А. С. Шутикова. – СПб., 2000. – 158 с.*
16. *Agnelii G. Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association / G. Agnelii // Thrombosis and Haemostasis. – 1997. – Vol. 78, N 1. – P. 117–120.*
17. *Randomized double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high risk abdominal surgery: the PEGASUS-Study (abstract) / G. Agnelii, D. Bergqvist, A. Cohen [et al.] // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 15a.*
18. *Risk of recurrent thromboembolism in patients with the factor V Leiden (FVR5060) mutation: effect of warfarin and prediction by precipitating factors. East Angian Thrombophilia Study Group / C. Baglin, K. Broun, R. Ludington, T. Baglin // Brit. J. Haematol. – 1998. – Vol. 100. – P. 764–768.*
19. *Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study / J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 445–453.*
20. *Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis / R. J. Hettiarachi, J. Lok, M. H. Prins [et al.] // Cancer. – 1998. – Vol. 83. – P. 180–185.*
21. *Residual venous thrombosis as predictive factor of recurrent venous thromboembolism / P. Prandoni, A. Lensing, M. H. Prins [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 137. – P. 955–960.*
22. *Ultrasonography of contralateral veins in patients with unilateral deep-vein thrombosis / P. Prandoni, A. Lensing, A. Piccioli [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 786.*
23. *Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism: an overview / P. Prandoni, A. Piccioli, A. Georama // Hematologica. – 1999. – Vol. 84. – P. 437–445.*
24. *Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis / A. Rancee, J. Emmerich, C. Glued [et al.] // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1448–1449.*
25. *Risk factors of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, control study / J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 809–815.*
26. *Levine M. N. Thrombosis and cancer / M. N. Levine, A. Y. Lee, A. K. Kakkar // American Society of Clinical Oncology, 41st Annual Meeting. – 2005, May 13–17. – P. 748–577.*
27. *Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management / M. F. Loreto, D. E. Martinis, M. P. Corsi [et al.] // Pathology oncology research. – 2000. – Vol. 6, N 4. – P. 302–312.*
28. *Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis / P. Prandoni, A. Lensing, A. Piccioli [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 3484–3488.*
29. *Smorenburg S. M. Should patients with venous thromboembolism and cancer be treated differently? / S. M. Smorenburg, B. A. Hutten, M. N. Prins // Haemostasis. – 1999. – Vol. 29 (Suppl.). – P. 91–97.*
30. *Sallah S. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics / S. Sallah, J. Y. Wan, N. P. Nquyen // Thromb. Haemost. – 2002. – Vol. 87. – P. 575–579.*
31. *Deitcher S. R. Primary prevention of venous thromboembolic events (VTE) in the cancer patient: an American survey study / S. R. Deitcher // American Society of Clinical Oncology, 41st Annual Meeting. – 2005, May 13–17. – P. 746.*
32. *Dvorak H. F. Abnormalities of hemostasis in malignant disease / H. F. Dvorak ; eds. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder, E. W. Salzman // Thrombosis and Haemostasis. – 1994. – P. 1238–1254.*
33. *Frequency and prognostic significance of DVT with specific neoplasms / D. Elsayegh, A. Elhajj, L. Emmer, T. Teryanian // American Society of Clinical Oncology, 41st Annual Meeting. – 2005, May 13–17. – P. 781.*
34. *Incidence of thrombosis in gastroesophageal cancer; a cohort study of 761 patients / M. Tesselaar, N. Steeghs, F. Rosendaal, S. Osanto // American Society of Clinical Oncology, 41st Annual Meeting. – 2005, May 13–17. – P. 779.*
35. *Bauer K. A. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis / K. A. Bauer, M. Levine // American Society of Clinical Oncology. – 1999. – N 6. – P. 223–235.*
36. *Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management / M. F. Loreto, D. E. Martinis, M. P. Corsi [et al.] // Pathology oncology research. – 2000. – Vol. 6, N 4. – P. 302–312.*
37. *Бокарев И. Н. Венозный тромбоз и тромбоз артерий / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. — 208 с.*
38. *Bromberg M. E. Cancer and blood coagulation: molecular aspects / M. E. Bromberg, M. Cappello // Cancer. – 1999. – Vol. 3. – P. 132–138.*
39. *Falanga A. Pathophysiology of the thrombotic state in the cancer patient / A. Falanga, F. R. Tickles // Semin Thromb Haemostas. – 1999. – Vol. 25. – P. 173–182.*
40. *Levine M. N. Thrombosis and cancer / M. N. Levine, A. Y. Lee, A. K.*

Kakkar // American Society of Clinical Oncology, the 41st Annual Meeting. – 2005, May 13–17. – P. 748–577.

41. *Arcelus J. I.* Recognizing the risk of VTE in surgical patients / J. I. Arcelus // Optimizing VTE Management in surgical patients : International Surgical Thrombosis Meeting : abstract. – Greece, 2007.

42. *Cicco M.* The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms / M. Cicco // Crit Rev. Oncol. Hematol. – 2004, Jun. – Vol. 50 (3). – P. 187–196.

43. *Eilertsen K. E.* Tissue factor: pathophysiology and cellular biology / K. E. Eilertsen, B. Osterud // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2004. – Vol. 15 (7). – P. 521–538.

44. *Rickles F.* Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer / F. Rickles, A. A. Falanga // Thromb. Res. – 2001. – Vol. 102. – P. 215–224.

45. *Lip J. A.* Cancer and the prothrombotic state / J. A. Lip, B. S. Chin, A. D. Blann // Lancet Oncol. – 2002, Jan. – Vol. 3 (1). – P. 27–34.

46. *Петрищев Н. Н.* Физиология и патофизиология эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб., 2003. – С. 4–38.

47. *Сравнительное* изучение эффективности профилактического применения нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов при хирургическом лечении онкологических больных / А. Н. Шилова, С. А. Ходоренко, П. А. Воробьев [и др.] // Клиническая геронтология. – 2002. – Т. 8, № 4. – С. 11–17.

48. *Cancer* and venous thromboembolism / A. Piccioli, P. Prandoni, B. M. Ewenstein, S. Z. Goldhaber // Am. Heart J. – 1996. – Vol. 132. – P. 850–855.

49. *Falanga A.* Venous thromboembolism in oncology / A. Falanga, A. Vignoli // Eksp. Oncol. — 2004. – Vol. 26 (1). – P. 11–14.

50. *Панченко Е. П.* Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский. — М. : Спорт и культура, 1999. – 464 с.

51. *Becker R. C.* Antithrombotic therapy / R. C. Becker, D. J. Fintel, D. Green. – 2th ed. – USA, 2002. – 352 p.

52. *Mechanism* of antithrombin III inhibition of factor Vila/tissue factor activity on cell surfaces. Comparison with tissue factor pathway inhibitor/factor Xa-induced inhibition of factor Vila/tissue factor activity / L. V. M. Rao, O. Norfang, A. D. Hoang, U. R. Pendurthi // Blood. – 1995. – Vol. 85. – P. 121–129.

53. *Newer concepts* of blood coagulation / H. R. Roberts, D. M. Monroe, J. A. Oliver [et al.] // Haemophilia. – 1998. – Vol. 4. – P. 331–334.

54. *Disseminated* intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study / S. Sallah, J. Y. Wan, N. P. Nquyen [et al.] // Thromb. Haemost. – 2001, Sep. – Vol. 86 (3). – P. 828–833.

55. *Кузник Б. И.* Физиология и патология системы крови / Б. И. Кузник. — Чита, 2004. – 230 с.

56. *Colman R. W.* Biologic activities of the contact factors in vivo / R. W. Colman // Thromb. Haemost. – 1999. – Vol. 82. – P. 1568–1577.

57. *Martincic D.* Factor XI messenger RNA in human platelets / D. Martincic, V. Kravtsov, D. Gailani // Blood. – 1999. – Vol. 94. – P. 3397–3404.

58. *Walsh P. N.* Platelets and factor XI bypass the contact system of blood coagulation / P. N. Walsh // J. Thromb. Haemost. – 1999. – Vol. 82. – P. 234–242.

59. *Воробьев П. А.* Актуальный гемостаз / П. А. Воробьев. – М. : Ньюдиамед, 2004. – 140 с.

60. *Simmonds R. E.* Regulation of coagulation / R. E. Simmonds, D. A. Lane ; eds. J. Loscalzo, A. L. Schafer // J. Thrombosis and Hemorrhage. – 2nd ed. – Baltimore, Md : Williams and Wilkins, 1998. – P. 46.

61. *Bratzler D. W.* Underuse of venous thromboembolism prophylaxis for general surgery patients: physician practices in the community hospital setting / D. W. Bratzler // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 1909–1912.

62. *Friedman R.* Duration of prophylaxis for venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty: finding from the Global Orthopedic Registry / R. Friedman // Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 115. – P. 1436.

63. *Bauer K. A.* The thrombophilia: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications / K. A. Bauer // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 135. – P. 367–373.

64. *Bauer K. A.* Hypercoagulability in the absence of malignancy: diagnostic and management strategies for the consulting oncologist-hematologist / K. A. Bauer // American Society of Clinical Oncology. – 2001. – P. 301–308.

65. *Ultrasound* surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement / W. J. Ciccone, P. S. Fox, M. Neumyer [et al.] // J. Bone It Surg. – 1998. – Vol. 80A. – P. 1167–1174.

66. *Lee A. J.* Treatment strategies for venous thromboembolism in the cancer patient / A. J. Lee // American Society

of Clinical Oncology. – 2001. – P. 309–315.

67. *Deep venous Thrombosis* after orthopedic surgery in adult cancer patients / P. P. Lin, D. Graham, L. Harm [et al.] // J. Surg. Oncol. – 1998. – Vol. 68, N 1. – P. 356–360.

68. *Prevention* of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low molecular weight heparins: a metaanalysis of randomized clinical trials / P. Mismetti, S. Laporte-Simitsidis, B. Tardy [et al.] // Thromb. Haemost. – 2000. – Vol. 83. – P. 14–19.

69. *Recent* advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement: Symposium / E. A. Salvati, V. D. Pellergini, H. N. Sharrock [et al.] // J. Bone Jet. Surg. – 2000. – Vol. 82A. – P. 252–270.

70. *Gouin-Thibault I.* Laboratory diagnosis of the thrombophilia state in cancer patients / I. Gouin-Thibault, M. M. Samama // Semin Thromb. Haemostas. – 1999. – Vol. 25. – P. 167–172.

71. *Елизарова А. Л.* Диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза при хирургическом лечении больных раком толстой кишки : авторефер. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / А. Л. Елизарова. – М., 1997. – 23 с.

72. *Маслихова В. Н.* Профилактика тромботических осложнений при хирургическом лечении онкогинекологических больных : дис. ... канд. мед. наук / В. Н. Маслихова. – М., 1991. – 136 с.

73. *Претромботическое* состояние. Тромбоз и его профилактика / В. П. Балуда, М. В. Балуда, А. П. Гольдберг [и др.] — М. : Зеркало–М., 1999. – 297 с.

74. *Perioperative* development of a thrombotic risk profile in patients with carcinomas of the breast: a cause of increased thrombosis / C. Oberhoff, C. Rollwagen, A. M. Tauchert [et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2000. – Vol. 21 (6). – P. 560–568.

75. *Тарабрин О. А.* Диагностика и комплексная коррекция состояния тромбоопасности больных раком эндометрия / О. А. Тарабрин, А. В. Туренко, С. О. Тарасенко // Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоэмболий / под ред. Г. Т. Каирова. — Томск, 2011. — С. 33–36.

76. *Сочетание* продленной эпидуральной анестезии с бемипарином как вариант комплексной коррекции состояния тромбоопасности у больных с экстирпацией матки / О. А. Тарабрин, И. И. Тютрин, А. В. Туренко [и др.] // Украинський журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаява. — 2010. — Т. 11, № 4. — С. 130–134.

Венозная тромбоэмболическая болезнь и рак связаны двусторонней клинической корреляцией. Так, венозное тромбоэмболическое заболевание может оказаться основным клиническим проявлением нераспознанного рака. С другой стороны, у больных с установленным злокачественным новообразованием на любой его стадии возможно развитие венозных тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: рак, гемостаз, тромбоз.

Thrombosis and cancer are connected by a bilateral clinical correlation. Thrombosis can be the main clinical sign of unrevealed cancer. On the other side the patients with established malignant tumour at any stage may suffer from thrombotic complications.

Key words: cancer, hemostasis, thrombosis.

УДК 611.08:611.22

А. Л. Бобырь,
В. И. Босенко,
С. И. Бойчук,
М. В. Левицкий,
О. К. Николаев

МЕСТО И РОЛЬ ЛАРИНГЕАЛЬНОЙ МАСКИ В СОВРЕМЕННОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Одесский национальный медицинский университет

Поддержание адекватной проходимости верхних дыхательных путей всегда было и есть одной из главных задач в работе анестезиолога. И для решения этой задачи со временем находят все более новые и совершенные способы. Сегодня существует множество различных вариантов лицевых масок, надгортанных воздухопроводов (оро-, назофарингеальные, комбитьюбы) и «палочка-выручалочка» анестезиолога — интубационная трубка. К сожалению, каждый метод имеет как сильные, так и слабые стороны, а ситуация невозможной вентиляции до сих пор остается одной из самых сложных, а порой и трагичных в работе анестезиолога [1].

Применение лицевой маски неинвазивно, но утомительно даже для опытного анестезиолога и далеко не всегда эффективно в руках неопытного. При использовании лицевой маски пространство между корнем языка и голосовой щелью не задействовано. Это может вызвать обструкцию верхних дыхательных путей во время анестезии,

когда снижен мышечный тонус. Такая проблема только частично решается при манипуляции с головой, шейей и нижней челюстью, а также постановкой оро- или назофарингеального воздуховода. Даже при наличии соответствующего мониторинга трудно монитормировать такие важные показатели, как дыхательный объем и кривую капнометрии. Кроме того, лицевая маска не защищает от аспирации желудочного содержимого.

Надгортанные воздухопроводы (оро- или назофарингеальные) также не обеспечивают герметичности соединения с дыхательными путями пациента и не защищают от аспирации.

Интубационная трубка — «золотой стандарт» при поддержании надежного газообмена, но интубация трахеи весьма травматичная манипуляция, сопровождающаяся выраженными гемодинамическими реакциями, повышением внутричерепного и внутриглазного давления. Известно, что в 1 случае из 3000 интубация трахеи выполняется с трудом или не удается.

Та же ситуация в акушерстве, бариатрической хирургии встречается в 10 раз чаще. При наличии многих врожденных или приобретенных анатомических изменений черепно-лицевого скелета, ротовой полости, рото- и гортаноглотки интубация трахеи может быть невыполнима рутинным способом с помощью прямой ларингоскопии. Около половины анестезиологических смертей и тяжелых гипоксических повреждений головного мозга связаны с невозможностью обеспечения адекватной вентиляции пациента именно из-за неудачной интубации трахеи. Трудная интубация трахеи часто может привести к травме зубов, языка, дыхательных путей и даже к медиастиниту [2].

Стремясь компенсировать недостатки лицевой маски и интубационной трубки, доктор Archie Brain выдвинул концепцию нового искусственного надгортанного воздуховода, основанного на двух фундаментальных постулатах: восстановление проходимости верхних дыхательных путей должно быть быстро и легко устрани-