

Оцінка згортальної системи у пацієнтів із тромботичними ускладненнями за умов онкопатології

Мета роботи: вивчення змін показників гемостазу крові у хворих на фоні пухлин шийки матки.

Матеріали і методи. Обстежено 24 жінок, які були розподілені контрольну групу (I) – 9 пацієток, у яких морфологічно верифіковано пухлини шийки матки та II групу – 15 пацієток, у яких поряд з морфологічно верифікованою пухлиною шийки матки діагностовано тромботичні ускладнення для вивчення показників системи гемостазу, які знаходилися на лікуванні у Тернопільській університетській лікарні.

Результати досліджень та їх обговорення. У I групі пацієнтів встановлено критичні рівні показників гемостазу, що свідчить про активацію згортальної системи. При порівнянні груп пацієнтів у II групі статистично достовірним виявилось зменшення тромбінового часу ($p < 0,01$), активованого часткового тромбoplastинового часу ($p < 0,005$) і протромбінового часу ($p < 0,005$), що свідчить про гіперкоагуляцію. При аналізі фібриногену А та протромбінового індексу встановлено статистичне збільшення показників ($p < 0,01$), що свідчить про схильність до тромбоутворення з ризиком тромбоембологенних ускладень. Підвищення рівня розчинних фібрин-мономерних комплексів ($p < 0,01$) пояснює активацію згортальної системи крові, оскільки останні є маркерами тромбінемії при внутрішньосудинному згортанні крові. Рівень D-димера у пацієток із тромбозами достовірно вищий, ніж у пацієток без тромбозів.

Ключові слова: згортальна система; тромбози вен; пухлини шийки матки.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. В сучасних дослідженнях висвітлено, що онкологічні хворі схильні до високого ризику тромботичних ускладнень і займають одне з перших місць серед причин смерті [1, 2]. Найнебезпечнішим ускладненням флеботромбозів вважають емболію легеневої артерії [3, 4]. Флеботромбоз та тромбоемболія легеневої артерії і в більшості випадків є послідовними етапами розвитку захворювання [5, 6], а також являються найбільш небезпечним ускладненням онкологічного процесу в організмі [7, 8]. Летальність, що зумовлена кардіопульмональним шоком внаслідок масивної тромбоемболії легеневої артерії, в 30 разів вища, ніж у померлих без тромбоемболії [9]. Наявність злоякісного новоутворення є постійним фактором ризику тромбозу [10].

Наявність флеботромбозів в онкологічних хворих достовірно впливає на тривалість життя, викликає триразове збільшення смертності порівняно з пацієнтами з поєднанням тромбозу з доброякісними захворюваннями [11]. Найпоширенішою причиною смерті госпіталізованих у стаціонар хворих являється тромбоз [12].

Згідно з дослідженнями Dvorak H. F., Green K. B., Levine M. N., (та інших авторів), тромбози в онкологічних хворих найчастіше спостерігаються у пацієнтів з муцин-продукуючими аденокарциномами [13].

Для оцінки активності системи плазмового гемостазу застосовують тести: активованій частко-

вий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), який показує час згортання по внутрішньому шляху (оцінюється активність факторів XII, XI, IX, VIII), протромбіновий час (ПТЧ), який оцінює час згортання по зовнішньому шляху згортання (фактори X, VII, V, II). Обидва описаних шляхи згортання впливають на фібриноген через систему протромбіну, для оцінки активності якого використовується тромбіновий час (ТЧ); кількісна оцінка субстрату згортання (фібриногену) проводиться за методом Клауса. Розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК) відображають активність тромбоутворення, є маркерами кількісного вмісту фібрину. Підвищення рівня ФМК у плазмі характерно для активації системи згортання крові, причому чим вища їх концентрація, тим активніше процес внутрішньосудинного тромбоутворення. Для характеристики тромбоутворення використання вищевказаних показників дає змогу сформулювати кілька різних патогенетичних механізмів: прискорення часу згортання (АЧТЧ, ПТЧ, ТЧ) свідчить про гіперкоагуляцію, збільшення концентрації фібриногену – про підвищений ризик тромбоутворення, збільшення ФМК дає оцінку активності процесу згортання та відображають системний вплив злоякісної пухлини на організм, є найважливішими прогностичними факторами і маркерами ефективності терапії. Дослідження цих параметрів повинно враховуватися при визначенні тактики лікування онкологічних хворих.

Мета роботи: вивчення змін показників гемостазу крові у хворих із пухлинами шийки матки.

Матеріали і методи. Обстежено 24 жінок, які були розподілені на контрольну групу (I) – 9 пацієнток, у яких морфологічно верифіковано пухлини шийки матки (рис. 1, 2) та II групу – 15 пацієнток, у яких поряд із морфологічно верифікованою пухлиною шийки матки діагностовано тромботичні ускладнення для вивчення показників системи гемостазу.

У пацієнток II групи діагностовано тромботичні ускладнення у вигляді гострого флеботромбозу стегно-підколінно-гомількового сегмента, а також тромбофлебіти підшкірних вен. Тромботичні ускладнення діагностували на основі об'єктивного стану та аналізу результатів інструментальних методів дослідження: ультразвукового дуплексного сканування судин нижніх кінцівок (рис. 3). УЗД-дослідження проводили на УЗД-сканері експертного класу.

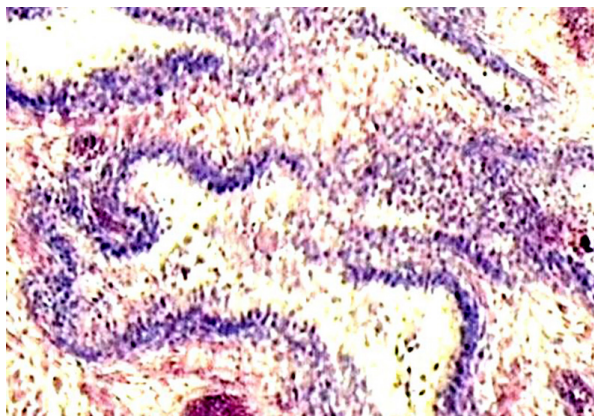


Рис. 1. Аденокарцинома матки G 2. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 120$

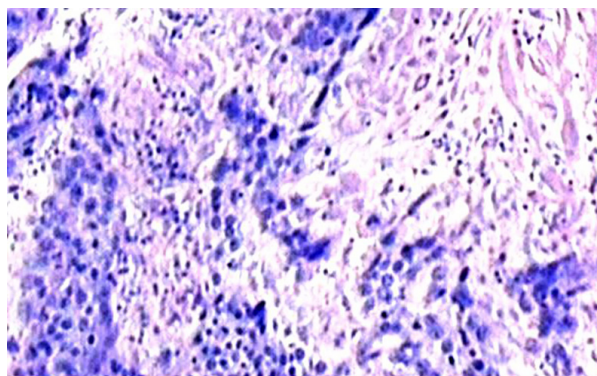


Рис. 2. Плоскоклітинний рак шийки матки G 3. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 240$.

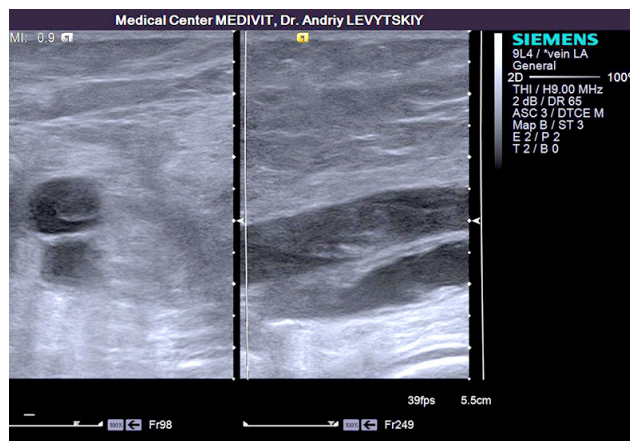


Рис. 3. Ультразвукове дослідження венозної системи. Тромбоз поверхневої стегнової вени.

Дослідження гемостазу плазми крові включало визначення протромбінового та тромбінового часу, протромбінового індексу, активованого часткового тромбoplastинного часу, фібриногену А, D-димеру та фібрин-мономерного комплексу згідно з інструкцією до реактивів фірми RENAM (Німеччина). Рівень D-димерів виявляли імунотурбидиметричним методом, в основі якого лежить використання частинок латексу, які покриті специфічними антитілами зі здатністю аглютинувати в присутності відповідних антигенів.

Морфологічну верифікацію пухлини шийки матки здійснювали шляхом гістологічного дослідження тканини, фіксуванням у 10 % забуференому розчині нейтрального формаліну. Депарафінізовані зрізи фарбували за стандартними методиками гематоксилином і еозином. Світлооптичне і поляризаційне дослідження гістологічних препаратів здійснювали за допомогою тринокулярного мікроскопа з камерою програмної обробки зображень і поляризацією комерційної фірми SEO. Зображення з мікроскопа виводили на монітор комп'ютера за допомогою відеокамери "Vision Color CCD Camera".

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення Excel. Для статистичного аналізу і опису показників використовували середнє значення ознаки (M) \pm стандартне відхилення (m), для визначення статистичної значущості відмінностей – t-критерій Стьюдента. Відмінності між порівнюваними параметрами вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Зміни показників гемостазу в пацієнтів із пухлинами шийки матки та пацієнтів із пухлинами шийки матки з тромботичними ускладненнями вказано в таблиці.

Таблиця. Зміни показників гемостазу в пацієнтів із пухлинами шийки матки

Група пацієнтів/ показники гемостазу	РФМК, мг/мкл	Фібриноген А, г/л	Протром- біновий індекс, %	Тромбіновий час, с	АЧТЧ, с	Протром- біновий час, с	Д-димер, нг/мл
I (n=9)	4,1 ± 1,2	5,1 ± 1,1	132 ± 9,2	9,7 ± 2,8	23,2 ± 3,3	13,4 ± 3,5	249 ± 13,5
II (n=15)	6,8 ± 2,5 (p < 0,005)	8,7 ± 1,6 (p < 0,005)	146 ± 7,5 (p < 0,005)	7,2 ± 1,1 (p < 0,01)	20,8 ± 1,9 (p < 0,005)	8,9 ± 2,1 (p < 0,005)	357 ± 14,5 (p < 0,01)

Результати дослідження вказують, що в I групі пацієнтів критичні рівні показників гемостазу, що свідчить про активацію згортальної системи. При порівнянні груп пацієнтів у II групі статистично достовірним виявилось зменшення ТЧ (p < 0,01), АЧТЧ (p < 0,005) і ПТЧ (p < 0,005), що свідчить про гіперкоагуляцію. При аналізі фібриногену А та протромбінового індексу відбулося статистичне збільшення показників (p < 0,01), що свідчить про схильність до тромбоемболічних ускладнень. Підвищення рівня РФМК (p < 0,01) пояснюють активацію згортальної системи крові, оскільки останні є маркерами тромбінемії при внутрішньосудинному згортанні крові. Рівень Д-димеру в пацієнтів із тромбозами достовірно вищий, ніж у пацієнток без тромбозів.

Висновки. Встановлено достовірний вплив пухлини шийки матки на активацію згортальної системи крові.

Показники крові у хворих із онкологічними захворюваннями жіночих статевих органів вказують на підвищене тромбоутворення з можливим подальшим тромбозом венозних судин.

Хворі з пухлинами шийки матки входять у групи високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень і потребують профілактики тромботичних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Необхідно провести дослідження гомеостатичних показників крові у жінок з передраковими захворюваннями, в жінок, які знаходяться в ремісії та порівняти ці показники крові у хворих з різними ступенями розвитку ракового процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abad Rico J. L. Overview of venous thromboembolism / J. L. Abad Rico, J. V. Llau Pitarch, E. Rocha // *Drugs*. – 2010. – No. 70, Suppl. 2. – P. 3–10.
2. Caprini J. A. Thrombotic risk assessment: A hybrid approach. – 2013. – Mode access : <https://www.venousdisease.com/Publications/JACaprini-HybridApproach3-10-05.pdf>.
3. Боднар П. Я. Ризик виникнення тромбозів онкогінекологічних хворих з різною локалізацією пухлинного процесу на фоні профілактичної терапії / П. Я. Боднар // *Актуальні проблеми сучасної медицини*. – 2021. – №2(74). – С. 8-12
4. Mbatchou Ngahane B. H. Epidemiology, clinical and para-clinical presentations of pulmonary embolism: A cross-sectional study in a sub-Saharan Africa setting / B. H. Mbatchou Ngahane // *Open J. Respir. Dis.* – 2019. – Vol. 09, No. 03, P. 89–99. – Access mode : <https://doi.org/10.4236/ojrd.2019.93008>.
5. An examination system to detect deep vein thrombosis of a lower limb using light reflection rheography / S.-H. Liu, J.-J. Wang, W. Chen [et al.] // *Sensors (Basel)*. – 2021. – Vol. 21, No. 7. – P. 2446. – Access mode : <https://doi.org/10.3390/s21072446>.
6. Almotairi Y. M. Relation between air travel and venous thromboembolism / Y. M. Almotairi // *J. Med. Sci. Clin. Res.* 2017. – Vol. 05, No. 03. – P. 18393–18403. – Access mode : <https://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v5i3.21>.
7. Incidence of venous thromboembolism by type of gynecologic malignancy and surgical modality in the national surgical quality improvement program / A. Graul, N. Latif, X. Zhang [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2017. – Vol. 27 (3). – P. 581–587.
8. Bodnar P. Histological changes in muscles during the lower extremities thrombosis in individuals with gastrointestinal tract cancer / Petro Bodnar, Yaroslav Bodnar, Tetiana Bodnar [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences* – 2021. – Vol. 10 (3). – P. 15–19.
9. Bodnar P. Justification of using computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism / P. Bodnar, Y. Bodnar, T. Bodnar [et al.] // *International Journal of Online & Biomedical Engineering*. – 2021. – Vol. 17, Issue 14. – P. 119–134.
10. American Society of Hematology. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer / J. D. Rizzo, M. Brouwers, P. Hurley [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – P. 4045–4059.
11. Боднар П. Я. Оцінка якості життя онкогінекологічних хворих після проведеної гістероваріектомії, асоційованої з тромботичними ускладненнями / П. Я. Боднар // *Український журнал медицини, біології та спорту*. – 2021. – № 3 (31). – С. 156-161.

12. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients / H. Ludwig, B. S. Van, P. Barrett-Lee [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 40. – P. 2293–2306.
13. Dvorak H. Abnormalities of haemostasis in malignant disease. In W. Colman, J. Hirsh, V. Marder, E. Salzman (eds.). – *Haemostasis and Thrombosis*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, 1994. – P. 1238–1254.

REFERENCES

1. Abad Rico, J.L., Llau Pitarch, J.V., & Rocha, E. (2010) Overview of venous thromboembolism. *Drugs*, 70 (2), 3-10.
2. Caprini, J.A. (2013). Thrombotic risk assessment: A hybrid approach. Retrieved from: <https://www.venousdisease.com/Publications/JACapriini-HybridApproach3-10-05.pdf>.
3. Bodnar, P. Ya. (2021) Ryzky vynyknennia tromboziv onkohinekolohichnykh khvorykh z riznoiu lokalizatsiieiu pukhlynnoho protsesu na foni profilaktychnoi terapii [Risk of thrombosis in patients with gynecological cancers of varying extent]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny – Current Problems of Modern Medicine*, 2 (74), 8-12 [in Ukrainian].
4. Mbatchou Ngahane, B.H. (2019). Epidemiology, clinical and paraclinical presentations of pulmonary embolism: A cross-sectional study in a sub-Saharan Africa setting. *Open J. Respir. Dis.*, 9 (3), 89-99. DOI: 10.4236/ojrd.2019.93008.
5. Liu, S.-H., Wang, J.-J., Chen, W., Pan, K.-L., & Su, C.-H. An examination system to detect deep vein thrombosis of a lower limb using light reflection rheography. *Sensors (Basel)*, 21 (7), 2446. DOI: 10.3390/21072446.
6. Almotairi, Y.M. (2017). Relation between air travel and venous thromboembolism. *J. Med. Sci. Clin. Res.* 5 (3), 18393-18403. DOI: 10.18535/jmscr/v5i3.21.
7. Graul, A., Latif, N., Zhang, X., Dean, L.T., Morgan, M., & Giuntoli, R. (2017) Incidence of venous thromboembolism by type of gynecologic malignancy and surgical modality in the national surgical quality improvement program. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 27 (3), 581-587.
8. Bodnar, P., Bodnar, Y., Bodnar, T., Soroka, Y., & Bodnar, L. (2021) Histological changes in muscles during the lower extremities thrombosis in individuals with gastrointestinal tract cancer. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, 10 (3), 15-19 DOI: 10.51847/jybzkkxsc1
9. Bodnar, P., Bodnar, Y., Bodnar, T., Bodnar, L., & Hvalyboha, D. (2021) Justification of using computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *International Journal of Online & Biomedical Engineering*, 17 (14), 119-134. DOI: 10.3991/ijoe.v17i14.26577
10. Rizzo, J.D., Brouwers, M., & Hurley, P. (2010) American Society of Hematology. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood*, 116, 4045-4059.
11. Bodnar, P. Ya. (2021) Otsinka yakosti zhyttia onkohinekolohichnykh khvorykh pislia provedenoii hysterovarietomii, asotsiiovanoi z trombotychnymy uskladnenniamy [Assessment of the quality of life of oncological patients following hysterovarietomy associated with thrombotic complications]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu – Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 3 (31), 156-161 [in Ukrainian].
12. Ludwig, H., Van, B.S., & Barrett-Lee, P. (2004). The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer*, 40, 2293-2306.
13. Dvorak, H., Colman, W., Hirsh, J., Marder, V., & Salzman, E. (1994) Abnormalities of haemostasis in malignant disease. *Haemostasis and Thrombosis*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott. 1238-1254.

Отримано 04.01.2022

Електронна адреса для листування: bodnarpj@tdmu.edu.ua

P. YA. BODNAR, I. M. KLISHCH, A. D. BEDENIUK, YA. YA. BODNAR, T. V. BODNAR

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

EVALUATION OF THE COAGULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH THROMBOTIC COMPLICATIONS UNDER ONCOPATHOLOGY

The aim of the work: to study the changes in blood hemostasis in patients with cervical tumors.**Materials and Methods.** We examined 24 women who were divided into control group (I) – 9 patients with morphologically verified cervical tumors and group II – 15 patients who, along with morphologically verified cervical tumors diagnosed with thrombotic complications to study the indicators of hemostasis, who were being treated at Ternopil University Hospital.**Results and Discussion.** The results of the study indicate that in group I of patients there were critical levels of hemostasis, which indicates the activation of the coagulation system. When comparing groups of patients in group II, a decrease in thrombin time ($p < 0.01$), activated partial thromboplastin time ($p < 0.005$) and prothrombin time ($p < 0.005$) was statistically significant, indicating hypercoagulation. In the analysis of fibrinogen A and prothrombin index there was a statistical increase ($p < 0.01$), which indicates a tendency to thrombosis with a risk of thromboembolic complications. Increased levels of level of soluble fibrin-monomer complexes ($p < 0.01$), explain the activation of the blood coagulation system, as the latter are markers of thrombinemia in intravascular coagulation. D-dimer levels in patients with thrombosis are significantly higher than in patients without thrombosis**Key words:** coagulation system; venous thrombosis; cervical tumors.