

УДК 616-006: 616-008.815: 616-092.6

© Б. Д. КРИВОКУЛЬСЬКИЙ, Д. Б. КРИВОКУЛЬСЬКИЙ, І. В. ЖУЛКЕВИЧ

КУТОР "Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер"
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

Динаміка змін гемостатичного потенціалу на операційному етапі лікування пацієнтів з пухлинними захворюваннями жіночої статеві системи

B. D. KRYVOKULSKYI, D. B. KRYVOKULSKYI, I. V. ZHULKEVYCH

ME of TRC "Ternopil Regional Clinical Oncology Dispensary",
SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

DYNAMICS OF CHANGER OF HAEMOSTATIC POTENTIAL ON THE OPERATIONAL PHASE OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT DISEASES OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Вивчено особливості змін системи гемостазу на операційному етапі лікування пацієнтів з пухлинними захворюваннями жіночої статеві системи.

The features of changes of hemostasis at the operational stage of treatment of patients with malignant diseases of the female reproductive system were studied.

Історія вивчення венозного тромбозу бере свій початок із XVII століття. Ще у 1628 р. англійський лікар Уільям Гарвей опублікував дослідження "Рух крові у тварин", у якому показав, що для забезпечення життєдіяльності вівці вся кров повинна пройти через серце по закритому циклу, а не порційним виділенням крові від органа, що виробляє кров, як стверджував Гален. У 1676 р. Річард Уальсман вперше пов'язав ці знання про кровообіг з етіологією внутрішньосудинної коагуляції крові. У 1756 р. Рудольф Вірхов сформував 3 умови, необхідні для утворення тромбів: стаз крові; пошкодження судин; порушення складу крові (тріада Вірхова).

У 1865 р. французький лікар Арман Труссо вперше описав розвиток тяжкого тромбозу вен нижніх кінцівок у хворого зі злоякісним новоутворенням (синдром Труссо). У 1866 р. він виявив цей феномен у самого себе – тромбоз вен нижньої кінцівки і наявність раку шлунка, в 1867 р. вчений помер. На сьогодні встановлено, що венозний тромбоемболізм (ВТЕ) є багатофакторним, у більшості випадків безсимптомно перебігаючим захворюванням із складними механізмами розвитку [1, 2]. У шведському дослідженні показано, що захворюваність на рак була у 4,4 раза вищою у хворих з першим епізодом ВТЕ, а в онкологічних пацієнтів частота розвитку ВТЕ в 4–7 разів вища порівняно з особами без злоякісних захворювань [3]. Існування взаємозв'язку підтвер-

джено дослідженнями, які показали, що ідіопатичний тромбоз у ряді випадків може бути першим проявом злоякісного процесу [4, 5, 6]. В дослідженні J. Kodama et al. показано частоту розвитку венозного та легеневого тромбоемболізму (ТЕ) у хворих на пухлинні захворювання жіночих статевих органів [7]. Слід відмітити, що в даний час тромбоемболітичні ускладнення (ТЕУ) є одною з основних причин смерті в онкології. У 1999 р. Kakkar et al. показали, що на аутопсії ознаки ВТЕ виявляють у 50 % онкологічних пацієнтів, причому тільки у 8–35 % хворих із злоякісними новоутвореннями (ЗН) тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) була безпосередньою причиною смерті, а у 43 % – фоном для інших фатальних ускладнень. Однорічне виживання онкологічних пацієнтів у випадку розвитку ВТ, а при відсутності ВТ цей показник становить 36 % [8]. Хірургічні втручання у хворих з різними видами раку ускладнюються фатальними ТЕЛА у 4 рази частіше, ніж аналогічні операції у неонкологічних пацієнтів, причому ВТЕ в онкохворих характеризується більш агресивним перебігом і асоціюється з гіршим прогнозом. Ризик виникнення рецидиву ВТЕ протягом першого року в 2–3 рази (21–27 %), а ризик кровотечі в 2–6 разів (12–13 %) більший, ніж у осіб без онкопатології [9].

За останнє 10-річчя в Україні відмічається стійкий ріст захворювання на рак різної локалізації

з 314,4 випадку на 100 тис. населення в 1997 р. до 331,7 у 2007 р. (в середньому на 0,6 %) [10].

У структурі онкозахворюваності онкогінекологічні захворювання складають друге місце серед 10 основних нозологічних форм, за винятком немеланомних злоякісних новоутворень (ЗН) шкіри, в структурі захворюваності на ЗН населення України [11]. Кожна восьма жінка із числа пацієнток, взятих на облік з онкогінекологічним захворюванням, належить до групи з несприятливим прогнозом, що пояснює високу (11,7 %) річну летальність [10]. У 2012 р. згідно з Національним канцер-реєстром показник захворюваності на рак яєчників в Україні становив 17,1; на рак тіла матки – 33,7; рак шийки матки – 29,9 на 100 тис. жіночого населення. Смертність складає: при раку шийки матки – 8,9; раку тіла матки – 8,3; раку яєчників – 9,7 на 100 тис. жіночого населення. Смертність до року складає при: раку шийки матки – 14,8; раку тіла матки – 12,3; раку яєчників – 30,7 на 100 тис. жіночого населення [11, 12, 13, 14].

За даними проф. Тютрина І. І., більш ніж у половині пацієнтів із злоякісними захворюваннями має місце порушення системи гемостазу, а при прогресуванні процесу цей показник може сягати 95–100 %. В структурі смертності онкологічні захворювання займають одне з чільних місць, хоча тромбоз є другим за частотою з причин смерті в онкологічних хворих [10, 15].

За даними Helt J. A., захворюваність на ВТЕ залежно від типу пухлини при раку тіла матки становить 51 на 10 тис. осіб на рік; при раку шийки матки – 43 на 10 тис. осіб на рік; при раку яєчників – 119 на 10 тис. осіб на рік. Відносний ризик ВТЕ залежно від типу пухлини: при раку тіла матки – 3,4; при раку шийки матки – 1,0; при раку яєчників – 2,15 % [16]. Цьому сприяє порушення прокоагуляційного гомеостазу в онкологічних хворих:

- гіперекспресія VII фактора гомеостазу, активуючого початкові етапи згортальної системи;
- здатність пухлини звільняти прокоагулянтну субстанцію;
- активація згортальної системи у відповідь на стимуляцію імунної системи. На будь-яку агресію організм реагує як на сторонню тканину, намагаючись її елімінувати. Активація імунної системи призводить до викиду протизапальних цитокінів (інтерлейкіну-1, VII фактора згортання крові, фактора некрозу пухлини), які створюють ідеальну тромбогенну поверхню ендотелію. Прогресії тромбозу сприяють тривала антиестрогенна терапія, цитостатична терапія, пошкоджуючи як пухлинні клітини з вивільненням прокоагулянтних субстанцій в

кровообіг, так і ендотелій судин із зниженням вироблення антикоагулянтів і вивільненням субепітеліальних структур (колагену, еластину), які активують тромбоцити і білки згортання. Значною мірою сприяють розвитку тромбозів постановка постійних судинних катетерів і операційне втручання.

Встановлено, що ризик розвитку ТЕУ особливо підвищений в онкохворих, у яких мали місце такі фактори:

- ступінь поширення пухлини; застосування неоад'ювантного, хіміопроменевого лікування; тривалість операції більше 2-х год; масивна крововтрата; операції на органах малого таза та судинах; супутні захворювання (ССС: аритмії, високий рівень фібриногену і гематокриту); час згортання крові менше 4 хв; гнійно-запальні ускладнення; ожиріння; ТЕУ в анамнезі; судинна патологія вен нижніх кінцівок; гормонотерапія в анамнезі. Таким чином значна кількість онкологічних хворих має більшість факторів ризику розвитку ТЕУ [17].

Покращення результатів лікування онкологічних хворих полягає в проведенні не лише адекватної тромбoproфілактики, а також своєчасному виявленні порушень згортальної системи серед пацієнтів, у яких планується проведення операційних втручань, оскільки адекватні профілактичні засоби дозволяють мінімізувати інтраопераційну крововтрату, запобігти переливанню донорської крові і серйознішим ускладненням.

У більшості хворих на автопсії виявляються ознаки недіагностованої ТЕЛА. Важливу роль у виникненні даного ускладнення відіграють локалізація тромботичних мас, час і перебіг даного ускладнення. Частина недіагностованих тромбоемболій може виникати під час операційного втручання, при пересіченні судин з фіксованими у них тромбами і занесенням ампутованих тромбів у систему легеневої артерії, стертою клінікою перебігу, прихованою під час наркозу і знеболювання в післяопераційному періоді, з наступним утворенням джерел повторного, або прогресуючого тромбозу.

Таким чином, тільки кропітка і чітка диференціація хворих з групи ризику щодо виникнення ТЕУ у хворих з онкогінекологічною патологією дає можливість покращити результати хірургічного лікування, однак всі вищезазначені методи діагностики вказують на наявність порушення гемостазу у хворих в судинному руслі без чіткої локалізації місця тромбозу, що є не менш важливим для оцінки клінічного стану, ніж підтвердження чи виключення ВТЕ. Крім того, багато з методів діагностики є дороговартісними або рідко використовуються в клінічній практиці. Тому для визначення оцінки

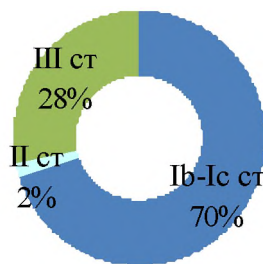
ступеня активації системи згортання крові та рівня Д-димеру, треба визначити наявність тромбозу в судинах малого таза шляхом інтраопераційної ревізії малого таза. Це дає можливість покращити результати лікування, а виявлення і гістологічне підтвердження наявності тромбу підтверджує агресивність перебігу онкологічного захворювання [5, 18].

Відомим способом діагностики тромбоутворення є спосіб визначення рівня Д-димеру в плазмі крові, високий показник якого вказує на наявність тромбу, а нормальне значення Д-димеру виключає наявність венозних тромбозів [19, 20]. Даний метод не дає можливості визначити точну локалізацію тромбів, оскільки сам по собі позитивний результат тесту на визначення рівня Д-димеру не підтверджує наявність тромбозу [21]. Зрозуміло, що підвищення показника Д-димеру свідчить лише про фактор підвищеного фібриноутворення в судинному руслі, без чіткого окреслення місця локалізації тромбоутворення, що є не менш важливим для оцінки клінічного стану, ніж підтвердження чи виключення ВТЕ.

Метою роботи було вивчення особливостей змін системи гемостазу у хворих з пухлинними захворюваннями жіночих статевих органів, яким проводили операційне лікування.

Проведено аналіз стану системи гемостазу у 60 оперованих хворих з приводу пухлинних захворювань жіночих статевих органів. Середній вік хворих ($59,65 \pm 1,02$) року. Розподіл хворих за нозологіями: рак тіла матки – 27; рак шийки матки – 8; рак яєчників – 17; фіброміоми тіла матки та кістоми яєчників – 8 хворих. Розподіл хворих по стадіях (рис. 1).

Рак тіла матки: розподіл по стадіях



Рак яєчників: розподіл по стадіях

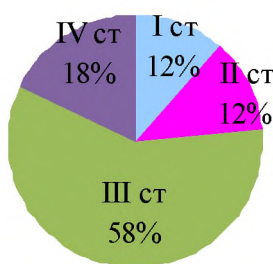


Рис. 1. Розподіл хворих по стадіях.

Операційне втручання виконували під загальним знеболюванням, всім пацієнтам проводили механічну профілактику ВТЕУ еластичною компресією нижніх кінцівок. Активізацію пацієнтів здійснювали на другу добу після операції; фармакологічна профілактика – низькомолекулярні гепарини.

Аналіз стану системи згортання крові хворих проводили до операції та на 1, 5, 8-му добу після операції. Для характеристики стану гемостазу визначали: коагулограму, час зсідання плазми крові – активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і протромбіновий час (ПЧ). Маркери тромбофілії визначали за рівнем фібриногену і Д-димеру (ДД), для характеристики антикоагулянтної ланки визначали активність протеїну С (ПС). Статистичний аналіз проводили в пакеті “Statgraph”(v.3.0). Критерієм спростування “нульової” гіпотези обрано робастний критерій Левана–Форсайта.

Проведено контроль стану гемостазу в оперованих з приводу злоякісних новоутворень ЖСО. У хворих з новоутвореннями ЖСО виявлено лабораторні ознаки гіперкоагуляції відносно референтних норм. Найбільш часто спостерігали скорочення АЧТЧ і збільшення концентрації фібриногену, що свідчить про активацію прокоагулянтної ланки системи згортання крові. Активація прокоагулянтної і тромбоцитарної ланки системи гемостазу у хворих із злоякісними новоутвореннями ЖСО супроводжується зниженням антитромбінової активності плазми, зокрема рівня протеїну С. У хворих до операції спостерігається гіперкоагуляція з ознаками хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ). Дані наведено в таблиці 1.

Встановлено, що до операції час зсідання в тесті ПЧ подовжений у 35 хворих, що становить 58 %, а АЧТЧ скорочено у 19 хворих – 32 %, що свідчить про дисбаланс між ланками системи гемостазу, який посилюється при операції. Підвищення рівня Д-димеру вказує на утворення фібрину в плазмі крові та його лізис, незалежно від локалізації тромбу, його об'єму та причини утворення. У 14 (24 %) пацієнтів показник Д-димеру в плазмі крові перевищував норму до операції, що свідчить про активацію системи згортання крові та загрозу розвитку тромботичних ускладнень. Підвищення Д-димеру спостерігали у 35 (58 %) хворих після операції на 1–5 добу, на 8-му добу підвищений рівень Д-димеру відмічали у 25 (42 %) хворих.

У 8 хворих при операційному втручанні проводили інтраопераційне визначення Д-димеру за розробленою нами методикою (номер патенту 90383) – “Спосіб інтраопераційного передбачення і виявлення локалізації венозних тромбів у судинах малого таза та визначення рівня Д-димеру в плазмі

Таблиця 1. Зміни показників гемостазу (розмірність показників)

Показники	До операції n=60	1 доба n=60	5 доба n=60	8 доба n=60
Час рекальцифікації (с)	65,27±4,52	67,94±5,41	65,73±5,02	78,96±3,14
АЧТЧ (с)	31,12±1,30	35,05±1,31*	31,61±3,33	30,78±1,44
ТЧ (с)	25,14±1,32 ^Δ	26,08±0,54 ^Δ	25,04±1,22 ^Δ	26,26±1,91 ^Δ
Протромбінове співвідношення (%)	80,60±0,97	78,57±0,82	81,92±0,84	82,38±0,89
МНО	2,42±0,21 ^Δ	2,96±0,34 ^Δ	3,25±1,01 ^Δ	3,98±1,06 ^Δ
ФГ (г/л)	4,24±0,62	3,26±0,51	5,84±0,72 ^Δ	4,66±0,63 ^Δ
ПЧ (с)	14,73±0,81	14,64±0,42	13,43±0,71	14,02±0,91
Д-димер (нг/мл)	434,52±62,35	517,33±58,4*	512,60±49,75*	491,18±40,18
АТ III (%)	77,92±3,83	75,64±4,32	78,67±7,13	69,42±4,01

Примітка. ^Δ – достовірні (p<0,05) зміни відносно референтних норм; * – достовірні (p<0,05) зміни відносно доопераційних показників.

крові”. Розроблена нами методика дозволяє передбачити і виявити локалізацію тромбу в судинах малого таза, провести адекватну тромбектомію з підтвердженням рівня кореляції Д-димеру до наявності тромбів.

Клінічне спостереження:

Хвора Ж. віком 60 років. Діагноз: С-г тіла матки І с ст. (pT1c N0 Mo0) II кл. гр. G-2. Тромбоз правої яєчникової вени, правої кардинальної зв'язки. 05.04.13 – операція екстирпації матки з придатками. Двобічна лімфаденектомія. Оментектомія. Тромбектомія правої яєчникової вени, правої кардинальної зв'язки. ПГД № 6635-45 від 12.04.13 – проліферуюча лейкоплакія, вогнищева помірна дисплазія; помірно диференційована аденокарцинома G-2 з розпадом і ураженням ендометрія до 0,3 см; склероз кортикального шару; фолікулярні кісти; л/в – гіперплазія; фіброзно-жирова тканина сальника й очеревини; стінка судини з тромбом, Д-димер (під час операції – 260 ng/ml). В післяопераційному періоді

ді отримувала лікувальну дозу антикоагулянтів. Д-димер після операції 26.04.13 – 175 ng/ml. Зниження рівня Д-димеру відмічається внаслідок ліквідації тромботичних мас і корекції лікування (переходу на лікувальні дози антикоагулянтів).

Висновки. 1. У літературі описано багато механізмів розвитку ВТЕ в онкологічних хворих, але чітко не вказано методів для локалізації ВТУ.

2. Запропонований нами спосіб інтраопераційного визначення локалізації тромботичних мас у судинах малого таза з проведенням тромбектомії та визначенням рівня Д-димеру в плазмі крові під час операційного втручання дозволяє виявити локалізацію тромбу, провести адекватну тромбектомію з підтвердженням рівня кореляції Д-димеру до наявності тромбів, а також гістологічне підтвердження тромбозу, що дає можливість здійснити корекцію лікування та попередити виникнення тромботичних ускладнень в онкогінекологічних хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer—a real-world, prospective, observational French study: PReOBS / C. M. Samama, L. Boubli, P. Coloby [et al.] // *Thromb Res.* – 2014. – Vol. 133 (6). – P. 985–992.
2. Gafsou B. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients / B. Gafsou, C. M. Samama // *Rev. Prat.* – 2011. – Vol. 61 (9). – P. 1221–1228.
3. Venous thromboembolism and cancer / J. A. Baron, G. Gridley, E. Weiderpass [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351 (9109). – P. 1077–1080.
4. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism / H. T. Sorensen, L. Mellenkjaer, F. H. Steffensen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338 (17). – P. 1169–1173.
5. Лисецкий В. А. Венозная тромбоземболия и рак: в фокусе современные возможности тромбопрофилактики / В. А. Лисецкий // *Здоров'я України.* – 2011. – Тематичний номер (грудень). – С. 41.
6. Bick R. L. Cancer-associated thrombosis / R. L. Bick // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349 (2). – P. 109–1011.
7. Postoperative decreased levels of D-dimer in patients with gynecologic cancer with enoxaparin and fondaparinux thromboprophylaxis / J. Kodama, N. Seki, C. Fukushima [et al.] // *Molecular and Clinical Oncology.* – 2013. – № 1. – P. 737–744.
8. Kakkar A. K. Williamson R. C. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients / A. K. Kakkar // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – Vol. 25 (2). – P. 239–243.
9. Rahr H. B. Venous thromboembolism and cancer / H. B. Rahr, J. V. Sorensen // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 1992. – Vol. 3 (4). – P. 451–460.
10. Тарабрин О. А. Диагностика, профилактика и коррекция нарушенний гемостаза в онкологии / О. А. Тарабрин // *Здоров'я України.* – 2011. – Тематичний номер (лютий). – С. 1.

11. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 15 – “Рак в Україні, 2012–2013” / За ред. І. Б. Щепотіна. – К., 2014. – С. 102.
12. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 12 – “Рак в Україні, 2009–2010” / За ред. І. Б. Щепотіна. – К., 2011. – 105 с.
13. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 13 – “Рак в Україні, 2010–2011” / За ред. І. Б. Щепотіна. – К., 2012. – 104 с.
14. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 14 – “Рак в Україні, 2011–2012” / За ред. І. Б. Щепотіна. – К., 2013. – С. 102.
15. Низкочастотная пьезотромбоэластография – экспресс-метод оценки функционального состояния системы гемостаза / И. И. Тютрин, В. В. Удут, В. Ф. Клеменкова, Т. А. Семглазова // *Достижения биологии та медицины*. – 2012. – № 1 (19). – С. 61–64.
16. Heit J. A. Cancer and venous thromboembolism: scope of the problem // *Cancer Control*. – 2005. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. 5–10.
17. Лесной И. И. Диагностика, профилактика и коррекция нарушений гемостаза в онкологии / И. И. Лесной // *Здоров'я України*. – 2011. – Тематичний номер (лютий). – С. 1.
18. Черний И. В. Коррекция нарушений гемостаза в анестезиологии и интенсивной терапии / И. В. Черний // *Здоров'я України*. – 2011. – № 15–16. – С. 26.
19. Баркаган З. С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных / З. С. Баркаган // *Тер. архив*. – 1997. – № 7. – С. 65–67.
20. Баркаган З. С. Диагностика і контрольована терапія порушень гемостазу / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – 2-ге вид., доповн. – М. : Ньюдиамед, 2001. – С. 41.
21. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies / M. Carrier, M. Righini, R. K. Djurabi [et al] // *Thromb. Haemost.* – 2009. Vol. 101 (5). – P. 886–892.

Отримано 25.09.14