

УДК 618.14-006.6-06:616.14-005.1/6

DOI: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137857

Тарабрін О.О., Бобирь А.Л., Босенко К.В., Дузенко О.О.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

## Питання тромбоембологічних ускладнень у хворих на рак ендометрію: що нового?

**Резюме.** Рак тіла матки до кінця минулого століття набув статусу провідної онкогінекологічної патології не тільки в економічно розвинених країнах, але і в країнах третього світу. За останні десятиліття почалось поступове та неухильне зростання захворюваності на рак тіла матки, а разом з тим і смертності від даної патології. Відомий факт, що між венозною тромбоемболією та раком існує дуже сильний зв'язок. Пацієнти, які хворіють на злоякісні новоутворення, мають більш високу частоту тромбоемболічних ускладнень. Активація механізмів згортання крові у хворих на рак — складний і багатофакторний процес, пов'язаний із характеристиками пухлини, клінічними стадіями, агресивністю захворювання та додатковими факторами, спричиненими прогресуванням захворювання.

**Ключові слова:** рак тіла матки; гіперкоагуляція; тромбоемболічні ускладнення

### Вступ

Клінічний зв'язок між раком і гіперкоагуляцією відомий вже понад століття. Тромбоембологічні ускладнення, що трапляються, охоплюють спектр клінічних проявів, починаючи від тромбозу глибоких або поверхневих вен до тромбоемболії легеневої артерії. Загальноприйнята думка, що знаменитий французький лікар, професор Паризького університету Арман Труссо (1801–1867) був першим, хто розпізнав зв'язок між раком і тромботичними ускладненнями [6]. Саме Арман Труссо вперше відзначив зв'язок між ідіопатичним венозним тромбозом і прихованим раком. Він відзначав, що при раку кров знаходиться в особливому стані, що призводить до мимовільної коагуляції навіть за відсутності ознак запалення. У наш час вже не викликає сумнівів, що у хворих на онкологічні захворювання тромбозу і тромбоемболії виникають значно частіше, про що свідчать сучасні багатоцентрові дослідження. За іронією долі, виявивши в себе тромбофлебіт лівої ноги в 1867 році, Арман Труссо визначив прогноз свого захворювання.

### Епідеміологія

На сьогодні існує безліч поточних досліджень, спрямованих на те, щоб більш точно визначити зв'язок між поширенням онкологічного процесу та венозною тромбоемболією (ВТЕ), оскільки вважається, що цей зв'язок ще досить недооцінений. Останні дослідження показали, що у багатьох пацієнтів, у яких були виявлені симптоми ВТЕ, протягом 12 місяців було діагностовано один із типів раку. А у пацієнтів, які хворіють на рак і в яких розвинувся епізод ВТЕ, ймовірність смерті протягом 6 місяців після епізоду збільшувалась до 94 % [2, 3].

Пацієнти з онкологічними захворюваннями мають дуже високий ризик рецидиву ВТЕ, особливо протягом перших місяців після відміни антикоагулянтів. Цей ризик у декілька разів вищий, ніж у хворих, які не страждають від раку. Під час спостереження пацієнтів було виявлено: повторна ВТЕ може відбуватися, навіть якщо вони приймали антикоагулянтну терапію. Це свідчить про те, що хвороба є більш агресивною з більш-негативним прогнозом [4].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Босенко К.В., Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65082, Україна; e-mail: md.bosenko@gmail.com

For correspondence: K. Bosenko, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odesa, 65082, Ukraine; e-mail: md.bosenko@gmail.com

Рак сам по собі пов'язаний із чотириразовим зростанням ризику розвитку венозних тромбоемболій. Частота післяопераційної ВТЕ у хворих на рак удвічі перевищує показник післяопераційної ВТЕ у пацієнтів, які не хворіють на онкологію [9, 10]. Такі фактори, як тривала іммобілізація та розміщення центральних венозних катетерів, також підвищують ризик виникнення ВТЕ в цій групі. В результаті приблизна річна частота ВТЕ в популяції з онкологічними захворюваннями може становити 1/200 пацієнтів [3]. На жаль, значною мірою рівень захворюваності на ВТЕ у пацієнтів із різними типами новоутворень залишається невідомим насамперед завдяки різноманітності населення та труднощам, які пов'язані з проведенням масштабних епідеміологічних досліджень.

### Фактори ризику та патогенетичний механізм формування тромбів

Розвиток гіперкоагуляції пов'язаний як з основним захворюванням, так і з проведеною терапією. Дуже важливим фактором є оперативне втручання: ризик особливо високий у перші дні після операції. Не менш важлива і хіміотерапія, при якій ризик ВТЕ збільшується удвічі. Ризик розвитку ВТЕ в амбулаторних умовах під час отримання хіміотерапії вивчався в масштабному дослідженні за участю 17 284 пацієнтів, за результатами якого ВТЕ виникла у більше ніж 12,6 % пацієнтів протягом 12 місяців. Крім того, розвиток ВТЕ є незалежним чинником ризику смерті при проведенні перших 4 циклів хіміотерапії [8, 10].

Найбільш відомими факторами, що підвищують ризик розвитку венозних тромбозів у онкологічних пацієнтів, є:

- тривала іммобілізація пацієнтів;
- хірургічні втручання;
- хіміотерапія або гормонотерапія;
- локалізація пухлини в ділянці малого таза;
- тривале встановлення центрального венозного катетера.

Механізм розвитку порушень системи гемостазу достатньо складний і включає безліч взаємопов'язаних факторів на різному рівні гемокоагуляції. Пусковими факторами можуть бути як власне реакція організму на розвиток неоплазії, так і більш специфічні: викид у кров'яне русло високоактивного тканинного тромбoplastину, активаторів фібринолізу, а також надходження у кровотік специфічних прокоагулянтів. Причому підвищення рівня пухлинозалежного тканинного тромбoplastину є маркером пухлинного росту і властиве практично всім солідним пухлинам. Крім цього, клінічну значущість також мають різні фібринолітичні субстанції, такі як плазміноген, активатори плазміногену урокіназного типу та його інгібітори (РАІ I, алексин II). Останнім часом все більшого значення в клінічній практиці при дослідженні активації тромбоутворення набувають інші фактори: D-димер, фібриноген, фактор VIIa, фрагменти протромбіну 1–2, а також комплекс «тромбін-антитромбін» [12, 14].

У наш час не викликає сумніву патофізіологічний і клінічний взаємозв'язок між онкологічним процесом і розвитком порушень гемостазу.

### Тріада Вірхова

В основі патогенезу тріади Вірхова лежить активація як коагуляційної, так і судинно-тромбоцитарної ланки згортання крові, що забезпечується:

1. Венозним стазом.
2. Пошкодженням ендотелію.
3. Гіперкоагуляцією.

*Венозний стаз* можуть викликати тривалий постільний режим і зовнішнє стиснення кровоносних судин пухлинними масами.

*Ендотеліальні ушкодження* у більшості випадків мають вторинний характер, діють локально, наприклад, при інвазії пухлини у судинну стінку чи ушкодження венозним катетером, що стоїть у центральній вені, або системно під час хіміотерапії. Ендотелій виробляє оксид азоту та простагліцилін, які є вазодилаторами та підтримують тромбоцити в неактивованому стані, запобігаючи їх агрегації. Проте, коли ендотеліальний шар судини ушкоджується, тромбоцити піддаються субендотеліальним лігандам, для яких вони мають специфічні рецептори та які ініціюють їх процес активації [6].

*Гіперкоагуляція* у хворих на рак супроводжується складною комбінацією механізмів:

а) вивільнення мікрочастинок із пухлини, що мають у своєму складі потужні фактори прокоагуляції та цитокіни, здатні викликати ендотеліальну активацію;

б) ушкодження механізмів захисту ендотеліальних клітин;

в) зниження рівня у плазмі крові природних інгібіторів коагуляції — антитромбіну та білків С і S;

г) підвищена адгезивна взаємодія між клітинами пухлини, ендотеліальними клітинами судин, тромбоцитами та моноцитами/макрофагами, опосередкована селективними взаємодіями.

У той час як найбільш поширеними клінічними проявами синдрому є ВТЕ, тромбоз глибоких вен і легенева емболія, у низки пацієнтів виявляються тромбози атипичних локалізацій, зокрема вен верхніх кінцівок, внутрішньочерепних і вісцеральних судин. Крім того, для таких пацієнтів характерні системні коагулопатії: некомпенсоване дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ), гіперфібриноліз, гемолітична тромботична мікроангіопатія або неспецифічний протеоліз.

### Уявлення про вихідний стан системи гемостазу та сучасні методи діагностики

При аналізі літератури можна зробити висновок, що, незважаючи на різноманітні дослідження в науці, що є натепер, поки що немає чіткого уявлення про вихідний стан системи гемостазу та про характер відповіді системи гемостазу у хворих на рак тіла матки й оперативне втручання в обсязі екстирпації матки.

Якщо розглянути більшість досліджень і провести аналіз результатів, то можна дійти констатації окремих фактів, реєстрації змін у тій або іншій гуморальній підсистемі. Недостатньо вивчено методики анестезії та їх вплив на систему гемостазу і гемостатичний потенціал крові при оперативному лікуванні хворих на рак ендометрію. Всі методи корекції системи гемостазу зазвичай проводяться емпірично. Застосування антикоагулянтів, антиагрегантів, активаторів та інгібіторів фібринолізу науково недостатньо обґрунтовано. Принципи діагностики, профілактики та комплексна корекція тромбоеморагічних розладів при лікуванні хворих із приводу раку тіла матки та оперативного втручання в обсязі екстирпації матки досі чітко не сформульовані. Також до невирішених проблем варто віднести частоту прояву розладів агрегатного стану крові у хворих на рак ендометрію, ступінь взаємного впливу скомпрометованого мікроциркуляторного гемостазу й операційного стресу, а також вплив хронічного ДВЗ-синдрому на патогенез розвитку тромбоеморагічних розладів у хворих [7].

Інструментальні методи дослідження системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК) відіграють важливу роль в арсеналі методів дослідження системи гемостазу з огляду на їх надійність та вірогідність, привертають особливу увагу клініцистів у зв'язку з винятковими можливостями оперативної оцінки функціонального стану та характеру взаємодії складових її ланок, простотою виконання досліджень і їх економічністю. Разом з тим переважна кількість методів, незважаючи на їх широке використання в клінічній практиці, відзначаються малою інформативністю та високою собівартістю.

Існують інструментальні методи оцінки адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів, які дають можливість об'єктивно оцінити дослідний процес, — агрегатографія, турбодиметрія, фільтраційні методи. При дослідженні методом агрегатографії є ряд суттєвих вад, і насамперед, неможливість дослідити адгезивно-агрегаційну функцію тромбоцитів цільної крові [5]. Турбодиметричний метод також має ряд суттєвих вад, таких як необхідність застосування оптично-прозорих середовищ, фракціонування крові, значний об'єм проби, тривалий час дослідження [6, 12]. Фільтраційний метод оцінки агрегації тромбоцитів, заснований на вимірюванні гідростатичного тиску при проходженні стабілізованої крові через фільтр, не є високоточним внаслідок того, що фільтраційний тиск викликає деформацію та руйнування формених елементів крові, що призводить до активації дослідного процесу.

Найбільш поширеним інструментальним методом у клінічній практиці для дослідження системи гемостазу є тромбоеластографія, що вважається у клініцистів золотим стандартом незалежно від способу реєстрації, по суті визначає чотири показники: два хронометричних ( $r$ ,  $k$ ) і два структурних (МА, ФА), не забезпечує проведення динамічного контролю за функціональним станом судинно-тромбоцитарної, коагуляційної і фібринолітичної

ланок системи гемостазу. Слід відзначити, що для тромбоеластографії потрібні дорогі хімічні реактиви, що не тільки сприяє подорожчанню самого дослідження, а й унеможливорює порівняння отриманих результатів між лікувальними установами, які використовують різні реактиви [11].

Очевидно, розробка нових методів дослідження системи РАСК є актуальною проблемою для клінічної медицини.

Нова технологія — низькочастотна п'езотромбоеластографія (НПТЕГ) — може позиціонуватися як метод вибору при оцінці всіх етапів фібриногенезу. НПТЕГ — стандартизований тест з єдиною чутливістю шкали всіх приладів, валідованої фірмою-виробником за в'язкістю  $H_2O$  (const) і гліцерину 95% (const) при температурі  $37^\circ C$ . Основа методу НПТЕГ — аналіз змін в'язкопружних властивостей досліджуваного зразка крові, що відбуваються в процесі гемокоагуляції — перехід крові від рідкого стану в твердо-еластичний. Динаміка досліджуваного процесу визначається змінами агрегатного стану досліджуваного зразка і реєструється у вигляді інтегрованої кривої, кожна точка якої ( $A_i$ ) визначається станом системи гемостазу в певний момент ( $T_i$ ) [5, 9, 13].

Активация згортання крові у пацієнтів з раком — це складний і багатофакторний процес, що робить цих пацієнтів особливо чутливими до розвитку венозного тромбоемболізму.

Щоб бути в курсі всіх механізмів тромбоутворення та за допомогою нових методів діагностики досліджувати всі розлади системи гемостазу на кожному етапі фібриногенезу, слід раціонально і невідкладно призначати необхідні ліки. Актуальність пошуку єдиного алгоритму оцінки та моніторингу системи регуляції агрегатного стану крові продиктована значною поширеністю тромбоеморагічних ускладнень у пацієнтів з раком ендометрію, профілактика і лікування яких передбачає призначення лікарських засобів. Отже, моніторинг гемостатичного потенціалу методом НПТЕГ є необхідним для забезпечення адекватної комбінованої антиагрегантної і антикоагуляційної терапії в періопераційному періоді у пацієнтів з раком тіла матки, дозволяючи знайти персоналізовану дозу, кратність призначення препарату, що гарантовано забезпечує їх гіпокоагуляційний і гіпоагрегаційний стан і дає уникнути тромбоеморагічних ускладнень.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Farge D., Debourdeau P., Beckers M., Baglin C., Bauersachs R.M., Brenner B., Brillhante D., Falanga A., Gerotzafias G.T., Haim N., Kakkar A.K., Khorana A.A., Lecumberri R., Mandala M., Marty M., Monreal M., Mousa S.A., Noble S., Pabinger I., Prandoni P., Prins M.H., Qari M.H., Streiff M.B., Syrigos K., Bounameaux H., Büller H.R. *International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venousthromboembolism in patients with cancer // J. Thromb. Haemost. — 2013 Jan.*

2. Mitrugno A., Tormoen G.W., Kuhn P., McCarty O.J. The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation // *Blood Rev.* — 2016 Jan. — 30(1).
3. Cohen A.T., Nandini B., Wills J.O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? — A focus on cancer patients // *Thromb. Res.* — 2010. — 125(2). — S21-9.
4. Franco A.T., Corken A., Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer // *Blood.* — 2015 Jul 30. — 126(5). — 582-8. doi: 10.1182/blood-2014-08-531582. Epub 2015 Jun 24.
5. Удут В.В., Тютрин И.И., Котловская Л.Ю., Соловьев М.А., Жуков Е.Л., Ластовецкий А.Г., Бородулина Е.В., Котловский М.Ю. Технология низкочастотной пьезотромбоэластографии в оценке гемостатического потенциала // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* — 2016. — Т. 10, № 4. — С. 104-113.
6. Dammacco F., Vacca A., Procaccio P. et al. Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a singlecenter of internal medicine // *Clin. Exp. Med.* — 2013. — 13. — 85-97.
7. D'Asti E., Magnus N., Meehan B., Garnier D., Rak J. Genetic basis of thrombosis in cancer // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2014 Apr. — 40(3).
8. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation // *Thromb. Res.* — 2016 Apr.
9. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y., Arcelus J.I., Balaban E.P., Clarke J.M., Flowers C.R., Francis C.W., Gates L.E., Kakkar A.K., Key N.S., Levine M.N., Liebman H.A., Tempero M.A., Wong S.L., Somerfield M.R., Falanga A. American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014.
10. Connolly G.C., Phipps R.P., Francis C.W. Platelets and cancer-associated thrombosis // *Semin. Oncol.* — 2014 Jun. — 41(3). — 302-10. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.04.009.
11. Burgazlı K.M., Bilgin M., Kavukçu E., Altay M.M., Ozkan H.T., Coşkun U., Akdere H., Ertan A.K. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis and approach to venous thromboembolism in obstetrics and gynecology // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* — 2011 Sep 1. — 12(3).
12. Jacobson B.F., Lou S., Büller H., Mer M., de Jong P.R., Rowji P., Schapkaite E., Adler D., Beeton A., Hsu H.C., Wesels P., Haas S. South African Society of Thrombosis and Haemostasis. Venous thromboembolism: prophylactic and therapeutic practice guideline // *S. Afr. Med. J.* — 2013 Feb 15.
13. Тарабрин О.А., Мазуренко А.И. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных // *Онкогинекология.* — 2015. — № 3. — С. 48-56.
14. Khorana A., Vadhan-Raj S., Kuderer N.M., Wun T., Liebman H., Soff G., Belani C., O'Reilly E.M., McBane R., Eikelboom J., Damaraju C.V., Beyers K., Dietrich F., Kakkar A., Riess H., D'Alpino Peixoto R., Lyman G.H. Rivaroxaban for Preventing Venous Thromboembolism in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer: Rationale and Design of the CASSINI Trial. Rationale and Design of the CASSINI Trial // *Thromb. Haemost.* — 2017 Sep 21. — 117(11).

Отримано 16.04.2018 ■

Тарабрин О.О., Бобырь А.Л., Босенко К.В., Дузенко О.О.  
Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

### Вопросы тромбгеморрагических осложнений у больных раком эндометрия: что нового?

**Резюме.** Рак тела матки к концу прошлого столетия приобрел статус ведущей онкогинекологической патологии не только в экономически развитых странах, но и в странах третьего мира. В последние десятилетия начался постепенный и неуклонный рост заболеваемости раком тела матки, а вместе с тем и смертности от данной патологии. Известен факт, что между венозной тромбоэмболией и раком существует очень сильная связь. Пациенты со злокачественными новообразованиями име-

ют более высокую частоту тромбоэмболических осложнений. Активация механизмов сворачивания крови у больных раком — сложный и многофакторный процесс, связанный с характеристиками опухоли, клиническими стадиями, агрессивностью заболевания и дополнительными факторами, вызванными прогрессированием заболевания.

**Ключевые слова:** рак тела матки; гиперкоагуляция; тромбоэмболические осложнения

O.O. Tarabrin, A.L. Bobyr, K.V. Bosenko, O.O. Duzenko  
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

### The issue of thrombohemorrhagic complications in patients with endometrial cancer: what is new?

**Abstract.** Uterine cancer by the end of the last century has become leading oncogynecological pathology not only in economically developed countries, but also in third world countries. Over the past decades, the gradual and steady increase has begun in morbidity of uterine cancer, and at the same time in mortality from this pathology. It is already well known that there is a very strong correlation between venous thromboembolism and cancer. Patients with malignant neo-

plasms have a higher incidence of thromboembolic complications. The activation of coagulation mechanisms in cancer patients is a complex and multifactorial process associated with tumor characteristics, clinical stages, aggressiveness of the disease and additional factors caused by the progression of the disease.

**Keywords:** uterine cancer; hypercoagulation; thromboembolic complications