

3. Prevost A., Lafitte M., Pucheu Y., Couffignal T. Education and home based training for intermittent claudication: functional effects and quality of life. *Eur J Prev Cardiol.*, 2015, vol. 22, pp. 373-379.

4. Rooke T.W., Hirsch A.T., Misra S., Sidawy A.N., Beckman J.A., Findeiss L.K., Golzarian J., Gornik H.L., Halperin J.L., Jaff M.R., Moneta G.L., Olin J.W., Stanley J.C., White C.J., White J.V., Zierler R.E. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline) a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, 2011, vol. 58, pp. 2020-2045.

5. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology*, 2013, vol. 30, suppl. 51, p. 92.

Надійшла до редакції 19.09.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. Ю. Кобеляцький, дата рецензії 21.09.2018

УДК 618.14-006.6-06:616.14-005.1/6

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.8

К. В. Босенко, Ю. О. Потапчук

ОЦІНКА ВИХІДНОГО СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.14-006.6-06:616.14-005.1/6

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.8

К. В. Босенко, Ю. А. Потапчук

ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Для определения тромбоопасности онкогинекологических больных было осуществлено комплексное динамическое исследование состояния системы гемостаза у 87 гинекологических больных и для сравнения у 30 практически здоровых женщин, которые проходили профилактическое обследование. Все больные были госпитализированы в отделение хирургии Центра реконструктивной и восстановительной медицины УК «ОНМедУ» за период 2016–2018 гг. для проведения планового хирургического вмешательства.

Исследование системы гемостаза имеет первостепенное значение для диагностики различных видов кровоточивости, тромбофилических состояний, в том числе при критических состояниях. Динамический контроль гемостаза необходим и при проведении антитромботической терапии в процессе консервативного и хирургического лечения различной патологии. Для получения комплексной информации о функциональном состоянии компонентов системы гемостаза приходится использовать большое количество разнообразных методик. При этом нет единого мнения о минимуме тестов, позволяющих решить данную проблему. Проведение комплексного исследования системы гемостаза в условиях повседневной клинической практики вызывает серьезные затруднения.

Ключевые слова: рак эндометрия, тромбообразование, гемостаз.

© К. В. Босенко, Ю. О. Потапчук, 2018

UDC 618.14-006.6-06:616.14-005.1/6

DOI 10.31379/2411.2616.12.2.8

K. V. Bosenko, Yu. O. Potapchuk

EVALUATION OF THE INITIAL STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

Relevance. Haemostatic potential in cancer patients is characterized by pronounced functional changes in almost all links in the system of hemostasis and fibrinolysis. Violations of the functional state of the hemostasis system that develop in oncopathology, are implemented in thrombohemorrhagic and thromboembolic complications and play a significant role in the course and outcome of the disease. The above changes indicate the development of chronic dysmetrized intravascular coagulation in cancer patients.

Objective of the study. The purpose of this study is to evaluate the initial state of the hemostasis system in patients with endometrial cancer, the study of the functional state of vascular-platelet, coagulation units, and fibrinolysis of the hemostasis system and their disorders using low-frequency vibration piezoelectric thromboelastography (NPTEG).

Materials and methods. The initial state of the vascular-platelet, coagulation and fibrinolysis of the hemostasis system, the hemostasis system was studied in 87 patients undergoing treatment for endometrial cancer in the department of surgery of the Center for Reconstructive and Rehabilitation of the Medical Center "ONMedU" for the period 2016–2018 for scheduled surgical intervention.

Results. The results of the studies represent a group of endometrial cancer patients as a model in which are pronounced disorders of the aggregate state of the blood, where hypercoagulation dominates the anticoagulant potential. Inadequately enhanced activation of one or both coagulation units, even with the normal functioning of the anticoagulant system, can lead to generalized thrombus formation. Therefore, it is necessary to take into account the prevalence of thrombogenesis processes over fibrinolysis processes in this patient population and to consider the activation of platelet aggregation as an additional factor that participates in providing mechanisms for hypercoagulability.

Key words: endometrial cancer, thrombus formation, hemostasis.

Гемостатичний потенціал в онкохворих характеризується вираженими функціональними зрушеннями майже в усіх ланках системи гемостазу і фібринолізу [1]. Порушення функціонального стану системи гемостазу, що розвиваються при онкопатології, реалізуються в тромбогеморагічних і тромбоемболічних ускладненнях і відіграють значну роль у перебігу та результаті захворювання. Зазначені зміни свідчать про розвиток в онкологічних хворих хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Ознаки підвищення внутрішньосудинного згортання спостерігаються у хворих з I–IV стадією захворювання [2]. У зв'язку з цим вибір даної категорії хворих для оцінки інформативності, точності та достовірності пропонованої методики низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ) не випадковий.

Сьогодні дослідження системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК) є досить складним процесом, тому що ця система характеризується високою біологічною варіабельністю і нестабільністю її чинників, складністю обчислення певного параметра з каскаду взаємопов'язаних реакцій, недостатністю методичної та інструментальної уніфікації [3]. Існує багато лабораторних і біохімічних тестів, завдяки яким можна оцінити стан компонентів системи РАСК, проте оптимальна методологія вивчення цієї системи відсутня. Разом із цим застосування спеціальних мето-

дів, які графічно реєструють процес згортання цільної крові, дозволяє комплексно оцінити стан системи РАСК, що дає можливість досить точно та методично діагностувати порушення у цій системі.

Оперативна й об'єктивна оцінка функціонального стану системи гемостазу відіграє вкрай важливу роль, оскільки несвоєчасна діагностика гемостазіологічних розладів становить потенційну загрозу розвитку тромбоемболічних ускладнень [4]. Усі сучасні дослідження рутинно використовуються для діагностики судинно-тромбоцитарної та плазмової ланок системи гемостазу, а також окремо — тести для дослідження фібринолітичної системи. Усе це не дозволяє судити про стан системи гемостазу як єдиної системи, що функціонує комплексно і нерозривно всередині своїх ланок [5].

Мета роботи — розробка та клінічна апробація інструментального методу дослідження функціонального стану системи гемостазу за допомогою НПТЕГ, обґрунтування можливості застосування цієї методики для досліджень цільної крові. Також метою даного дослідження є оцінка вихідного стану системи гемостазу у хворих на рак ендометрія, вивчення функціонального стану судинно-тромбоцитарної, коагуляційної ланок і фібринолізу системи гемостазу та їхніх розладів за допомогою НПТЕГ.

Матеріали та методи дослідження

Для визначення тромбонебезпечності онкогінекологічних хворих було здійснено комплексне динамічне дослідження стану системи гемостазу у 87 гінекологічних хворих і для порівняння — у 30 практично здорових жінок, які проходили профілактичне обстеження. Усі хворі були госпіталізовані до відділення хірургії Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка ОНМедУ) за період 2016–2018 рр. для проведення планового хірургічного втручання.

Серед пацієток, у яких було діагностовано рак ендометрія ($n=87$), переважали жінки похилого віку. Середній вік пацієток цієї групи становив $(48,2 \pm 8,6)$ року. До контрольної групи увійшли 30 практично здорових жінок віком $(22,7 \pm 5,6)$ року, яких планово готували за програмою допоміжних репродуктивних технологій з приводу чоловічого фактора безплідності.

У більшості жінок з раком ендометрія виявлена екстрагенітальна патологія. Серцево-судинна патологія траплялася найчастіше, серед якої переважали гіпертонічна хвороба (44 жінки, 50,57 %); серцева недостатність (32 жінки, 36,78 %) та ішемічна хвороба серця (28 жінок, 32,18 %). На другому місці — екстрагенітальна патологія: хронічний бронхіт (6 жінок, 6,9 %), бронхіальна астма (1 жінка, 1,15 %), гастрит (8 хворих, 9,2 %), виразкова хвороба (2 жінки, 2,3 %), хронічний панкреатит (1 жінка, 1,15 %). Також були пацієнти з ожирінням (9 жінок, 10,34 %), цукровим діабетом (7 жінок, 8,05 %).

Із наведених даних видно, що більшість пацієнтів мали два або більше супровідних захворювань. Ця обставина має дуже важливе значення, оскільки тяжкі супровідні захворювання вже самі по собі є небезпечними для життя хворого. Майбутня операційна травма потребує дуже ретельної передопераційної підготовки і корекції порушених функцій життєво важливих органів і систем у післяопераційному періоді.

Доопераційне стадіювання раку ендометрія продемонструвало таку частоту:

Cr corporis uteri St IA — 56,32 % ($n=49$).

Cr corporis uteri St IB — 28,74 % ($n=25$).

Cr corporis uteri St IIА — 9,2 % (n=8).

Cr corporis uteri St IIIА — 5,75 % (n=5).

У 100 % випадків (n=87) усім хворим здійснено оперативне втручання під подовженою епідуральною анестезією. Усім 87 (100 %) хворим виконана екстирпація матки з придатками.

Завдяки показникам, що відображаються у цифровому вигляді тромбоеластограми, ми маємо змогу дослідити основні ланки системи гемостазу: судинно-тромбоцитарну, коагуляційну і процес ретракції та лізису згустка. Графічне відображення результату оцінки стану системи гемостазу дозволяє візуально оцінити динаміку тромбоутворення у пробі крові — від початкової в'язкості до ретракції та лізису згустка.

Математичну обробку результатів дослідження здійснювали після створення бази даних у системі Microsoft за допомогою пакета програм, інтегрованих у систему Microsoft Office з використанням t-критерію Стьюдента.

Таблиця 1

Показники функціонального стану гемостазу, отримані у здорових добровольців. АРП-01М «Меднорд»

| Показник | M±σ |
|----------|--------------|
| A0 | 222,25±15,33 |
| T1 | 2,36±0,14 |
| ІКК | 84,30±1,01 |
| КТА | 15,22±0,32 |
| ЧЗК(t3) | 8,42±0,18 |
| ІКД | 21,15±0,60 |
| ІПЗ | 14,45±0,42 |
| МА | 525,45±30,50 |
| ІРЛЗ | 16,45±1,40 |

Результати дослідження та їх обговорення

Після визначення нормальних показників тромбоеластограми здорових добровольців (табл. 1), був зроблений висновок про об'єктивність, інформативність і достовірність показників НПТЕГ, можливості використання методу для інтегральної оцінки стану системи гемокоагуляції від початкової в'язкості до лізису згустка. Показники НПТЕГ, що характеризують стан системи гемостазу у хворих на рак ендометрія до початку лікування, мали значні відхилення від нормальних значень тромбоеластограми (рис. 1). Інтегральне графічне зображення результатів НПТЕГ здорових добровольців і хворих на рак ендометрія наводиться на рис. 2.

Показники НПТЕГ, які характеризують стан системи РАСК у хворих на рак ендометрія, визначені при госпіталізації пацієнтки до стаціонару, мали істотні відмінності від нормальних показників гемостазиограми. За даними НПТЕГ, було виявлене статистично достовірне відхилення від норми показників A0, T1, ІКК, що характеризують підвищену агрегаційну здатність тромбоцитів. Показник інтенсивності контактної фази коагуляції становив $131,1 \pm 2,5$ при нормі $84,30 \pm 10,91$, що значно перевищує показники здорової людини.

Амплітуда, відн. од.

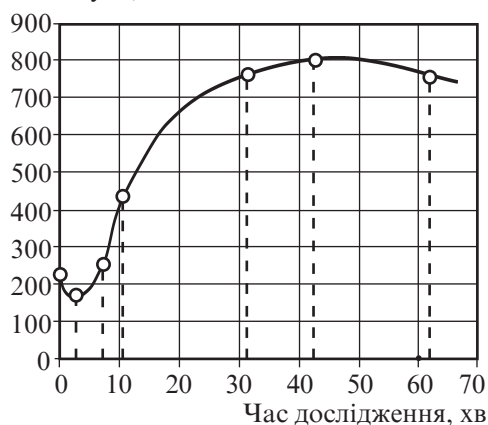


Рис. 1. Інтегральна гемовіскозиграма здорових осіб

**Стан системи гемостазу
у хворих на рак ендометрія
до початку лікування, М±σ**

| Показник | Норма | До початку лікування |
|----------|--------------|----------------------|
| A0 | 222,25±15,33 | 368,5 ± 21,3 |
| R(t1) | 2,36±0,14 | 1,51±0,35 |
| ІКК | 84,30±1,01 | 131,1±2,5 |
| КТА | 15,22±0,32 | 32,2 ± 3,4 |
| ЧЗК(t3) | 8,42±0,18 | 3,20±0,22 |
| ІКД | 21,15±0,60 | 39,8±2,5 |
| ІПЗ | 14,45±0,42 | 21,36±0,35 |
| МА | 525,45±30,50 | 802,50±5,47 |
| ІРЛЗ | 16,45±0,40 | 7,52±0,24 |

Примітка. Розбіжності достовірні порівняно з групою здорових добровольців ($p < 0,001$).

Початковий показник агрегатного стану крові (A0) при нормі (222,25±15,33) відн. од. підвищився до (368,5±21,3) відн. од., що становило 64 % підвищення, час контактної фази коагуляції R(t1) був на рівні (1,51±0,35) с при нормі (2,36±0,34) с, що є зниженням показника на 25,4 %. Усі зміни в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу, а саме збільшення амплітуди та інтенсивності агрегації й скорочення її часу вказують на достовірне посилення та пришвидшення агрегації тромбоцитів у хворих на рак ендометрія ще до початку лікування. У першій та другій ланках коагуляції також було відзначено збільшення амплітуди й укорочення хронометричних показників НПГВ (табл. 2).

При порівнянні результатів з нормами показників були отримані такі дані: збільшення константи тромбінової активності (КТА) на 105 % до 32,2±3,4 при нормі 15,22±0,32, індексу коагуляційного драйву (ІКД) на 96 % до 39,8±2,5 при нормі 21,15±0,60, індексу полімеризації згустка (ІПЗ) на 77 %, зростання максимальної щільності згустка МА на 55,5 % — 802,50±5,47 при нормі 525,45±70,50, зменшення часу згортання крові ЧЗК(t3) на 138,45 % — до (3,20±0,22) с при нормі (8,42±1,68) с.

Фібринолітична активність, що характеризується у тромбоеластограмі показником ІРЛЗ, тобто індексом ретракції та лізису згустка, у хворих на рак ендометрія є суттєво меншою порівняно з показником норми — від 16,45±0,40 до 7,52±0,24, що є зменшенням більш ніж на 50 %.

Із представлених даних зрозуміло, що у хворих на рак ендометрія на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається суттєва структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення КТА та ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності A0, R(t1), ІКК НПТЕГ) і пригнічення фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ).

Висновки

1. Гемовіскозіграма свідчить про те, що у хворих на рак ендометрія до початку лікування внаслідок підвищення активності судинно-тромбоцитарної та прокоагулянтної ланок гемостазу, а також пригнічення фібринолітичної активності спостерігається підвищення хронометричної та структурної гіперкоагуляції.

2. Посилена активація однієї або обох ланок згортання, навіть при нормальному функціонуванні протизгортальної системи, може призвести до генералізованого тромбоутворення. Тому потрібно враховувати перевагу процесів тромбоутворення над процесами фібринолізу і розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, що бере участь у забезпеченні гіперкоагуляції. Виявлені порушення характерні для I стадії (гіперкоагуляції) гострого ДВЗ-синдрому, що вже

Амплітуда, відн. од.

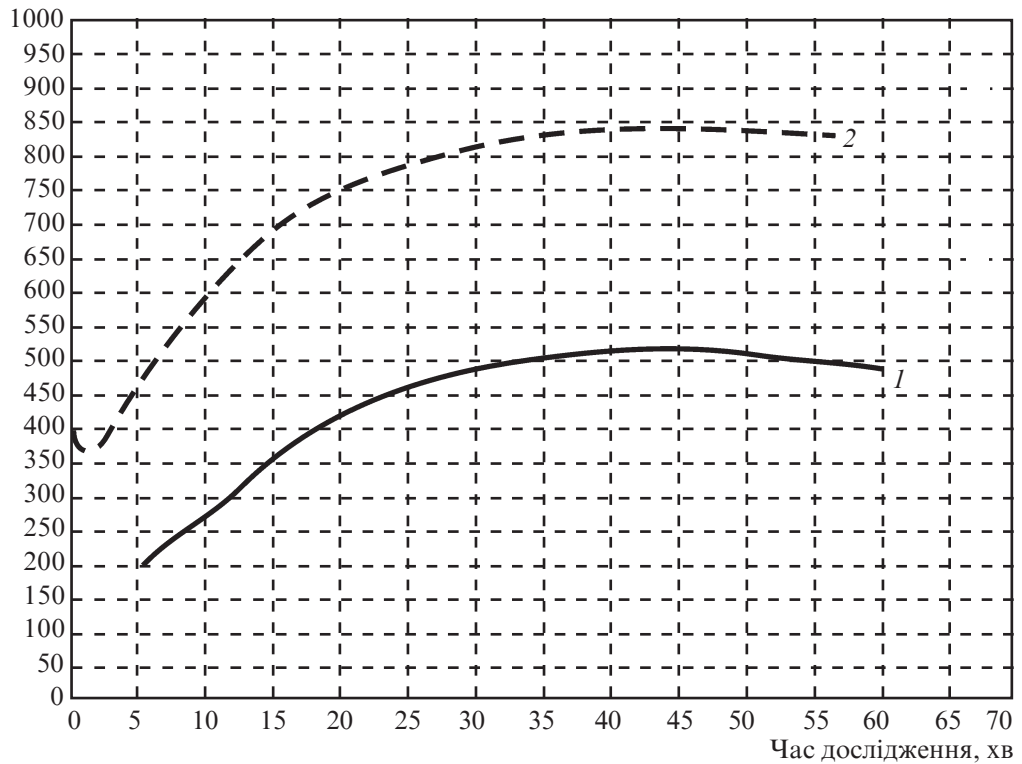


Рис. 2. Інтегральний графік низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії у хворих на рак ендометрія на початку лікування та тромбоеластограма здорової людини: за віссю абсцис — час дослідження, хв; за віссю ординат — щільність згустка, відн. од.; 1 — усереднена тромбоеластограма здорового добровольця; 2 — усереднена тромбоеластограма хворого на рак ендометрія

становить небезпеку розвитку тромбоемболічних ускладнень, а також локальних і генералізованих розладів мікроциркуляції.

3. Отже, необхідно враховувати перевагу процесів тромбоутворення над процесами фібринолізу у даного контингенту хворих і розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, який бере участь у забезпеченні механізмів гіперкоагуляції.

4. Враховуючи зміни в усіх ланках системи гемостазу, які нам демонструють показники НПТЕГ, можемо рекомендувати використання антикоагулянтної терапії у даної категорії хворих як один із компонентів передопераційної підготовки.

Ключові слова: рак ендометрія, тромбоутворення, гемостаз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations / Y. R. Hussein et al. *Mod Pathol.* 2015. Vol. 28, № 4. P. 505–514.
2. Clinical analysis of endometrial cancer patients with obesity, diabetes, and hypertension / X. H. Yin et al. *Int J Clin Exp Med.* 2014. Vol. 7, № 3. P. 736–743.

3. The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation / A. Mitrugno et al. *Blood Rev.* 2016. Vol. 30, № 1. P. 11–19. doi: 0.1016/j.blre.2015.07.001.
4. Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a singlecenter of internal medicine / F. Dammacco et al. *Clin. Exp. Med.* 2013. № 13. P. 85–97.
5. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? / O. Tarabrin et al. *European Journal of Anaesthesiology.* 2013. № 30. P. 92.

REFERENCES

1. Hussein Y.R., Weigelt B., Levine D.A., Schoolmeester J.K., Dao L.N., Balzer B.L., Liles G., Karlan B., Köbel M., Lee C.H., Soslow R.A. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol.*, 2015, vol. 28, no. 4, pp. 505-514.
2. Yin X.H., Jia H.Y., Xue X.R., Yang S.Z., Wang Z.Q. Clinical analysis of endometrial cancer patients with obesity, diabetes, and hypertension. *Int J Clin Exp Med.*, 2014, vol. 7, no. 3, pp. 736-743.
3. Mitrugno A., Tormoen G.W., Kuhn P., McCarty O.J. The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation. *Blood Rev.*, 2016, vol. 30, no. 1, pp. 11-19. doi: 0.1016/j.blre.2015.07.001.
4. 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, no. 13, pp. 85-97.
5. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology*, 2013, no. 30, p. 92.

Надійшла до редакції 24.09.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Тарабрін, дата рецензії 26.09.2018