

Тромботичні ускладнення в хворих на гематологічні новоутворення за даними автопсій

І. Є. Дзись*^{1,2,B,C,D}, О. Я. Томашевська^{1,C,D,E}, Є. І. Дзись^{1,A,E,F}

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, ²ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити особливості тромбозів і тромбоемболій, що виявлені в померлих із гематологічними новоутвореннями, їхній зв'язок із нозологією та значення для настання летального наслідку.

Матеріали та методи. Вивчили 60 протоколів патологоанатомічного дослідження померлих із гематоонкологічними хворобами за 1987–2011 рр. у Львові, в яких під час автопсії виявили тромби. Серед померлих були 36 (60 %) чоловіків і 24 (40 %) жінки віком 15–83 роки (медіана – 58 років). У 43 випадках встановили діагноз лімфоїдної, в 16 – мієлоїдної неоплазії, в одного померлого – гострої лейкемії змішаного фенотипу.

Результати. У померлих із гематологічними новоутвореннями, що ускладнені тромбозами, венозний тромбоемболізм за частотою переважав артеріальний (60 % проти 17 %, $p < 0,001$), а тромби в камерах серця виявили в 8 % випадків. Тромбози й тромбоемболії стали безпосередньою причиною смерті в 45 % хворих. Прижиттєво їх діагностували тільки в 35 % пацієнтів. У померлих із лімфоїдними неоплазіями значущо частіше, ніж у разі мієлоїдних неоплазій виявляли тромбоемболію легеневої артерії (65 % проти 25 %, $p < 0,01$), а також локальні тромби в дрібних судинах (51 % проти 19 %, $p < 0,05$), які в 37 % випадків поєднувалися з некротичними змінами в пухлині. Хірургічні операції виконали у двотижневий термін перед летальним наслідком у 33 % хворих на лімфоїдні неоплазії.

Висновки. Тромбози й тромбоемболії в пацієнтів із гематологічними новоутвореннями часто спричиняють летальний наслідок, що пов'язано, зокрема, із недостатньою клінічною діагностикою. Лімфоїдні неоплазії є чинником високого ризику венозного тромбоемболізму, а локальний тромбоз дрібних судин, виявлений у половині випадків, часто асоціюється з некрозами пухлини та може бути пов'язаний із протромботичними порушеннями гемостазу в таких хворих. Вагомим чинником тромботичного ризику в них є хірургічні операції.

Ключові слова:

гематологічні новоутворення, тромбоз, легеневий емболізм, автопсія, патологія.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 2(46). – С. 245–250

DOI:
10.14739/2310-1237.2019.2.177192

***E-mail:**
ivandzis@gmail.com

Тромботические осложнения у больных гематологическими новообразованиями по данным аутопсий

И. Е. Дзись, А. Я. Томашевская, Е. И. Дзись

Цель работы – изучить особенности тромбозов и тромбоемболий, обнаруженных у умерших с гематологическими новообразованиями, их связь с нозологией и значение для наступления летального исхода.

Материалы и методы. Изучили 60 протоколов патологоанатомического исследования умерших от гематоонкологических неоплазий за 1987–2011 гг. во Львове, у которых при аутопсии обнаружены тромбы. Среди умерших было 36 (60 %) мужчин и 24 (40 %) женщины в возрасте 15–83 года (медіана – 58 лет). В 43 случаях был поставлен диагноз лимфоидной, в 16 – миелоидной неоплазии, у одного умершего – острой лейкемии смешанного фенотипа.

Результаты. У умерших с гематологическими новообразованиями, осложненными тромбозами, венозный тромбоемболізм по частоте превышал артериальный (60 % против 17 %, $p < 0,001$), а тромбы в камерах сердца обнаружены в 8 % случаев. Тромбозы и тромбоемболии стали непосредственной причиной смерти у 45 % больных. Прижизненно они диагностированы лишь у 35 % пациентов. У умерших с лимфоидными неоплазиями достоверно чаще, чем у умерших с миелоидными неоплазиями отмечена тромбоемболия легочной артерии (65 % против 25 %, $p < 0,01$), а также локальные тромбы в мелких сосудах (51 % против 19 %, $p < 0,05$), которые у 37 % случаев сочетались с некротическими изменениями в опухоли. Хирургические операции проведены в двухнедельный срок перед летальным исходом у 33 % больных с лимфоидными неоплазиями.

Выводы. Тромбозы и тромбоемболии у пациентов с гематологическими новообразованиями часто вызывают летальный исход, что связано, в частности, с их недостаточной клинической диагностикой. Лимфоидные неоплазии – фактор высокого риска венозного тромбоемболізма, а локальный тромбоз мелких сосудов, обнаруженный в половине случаев, часто ассоциируется с некрозами опухоли и может быть связан с протромботическими нарушениями гемостазу у таких больных. Весомый фактор тромботического риска у них – хирургические операции.

Ключевые слова:

гематологические новообразования, тромбоз, легочная эмболия, аутопсия, патология.

Патология. – 2019. – Т. 16, № 2(46). – С. 245–250

Thrombotic complications in patients with hematological malignancies based on autopsy data

I. Ye. Dzis, O. Ya. Tomashevska, Ye. I. Dzis

The aim was to study the features of thrombosis and thromboembolism in the deceased patients with hematological malignancies, their relationship with underlying diseases and role in the development of lethal outcomes.

Key words:

hematologic malignancies, thrombosis, pulmonary embolism, autopsy, pathology.

Pathologia

2019; 16 (2), 245–250

Materials and methods. The autopsy records of 60 patients with hematological malignancies and thrombotic complications died during the period of 25 years (1987–2011) in Lviv were reviewed. The following data were obtained: age, sex, post-mortem pathological patterns, locations of thrombi, and associated underlying diseases. Frequency tables were obtained by the Fisher's exact test.

Results. The median age was 58 years old. There were 36 males and 24 females. Lymphoid neoplasms were diagnosed in 43 cases, myeloid neoplasms in 16 cases and mixed-phenotype acute leukemia in the one case. Venous thromboembolism predominated over arterial one (60 % vs 17 %, $P < 0.001$), and thrombi in heart chambers were detected in 8 % of cases. Thrombotic complications were the direct cause of death in 45 % of patients. Thrombosis was diagnosed in vivo only in 35 % of patients. In deceased with lymphoid neoplasms, in comparison with cases of myeloid neoplasms, pulmonary embolism was more common (65 % vs 25 %, $P < 0.01$), as well as local thrombi in small vessels (51 % vs 19 %, $P < 0.05$), which were associated with necrotic changes in tumors in 37 % of cases. Surgical interventions were performed during a two-week period before lethal outcomes in 33 % of patients with lymphoid neoplasms.

Conclusions. Thrombosis and thromboembolism in patients with hematologic neoplasms often causes a lethal outcome, in particular, due to frequent undiagnosed cases. Lymphoid neoplasms are the high risk factor for venous thromboembolism and local thrombosis of small vessels. Surgical operations are the weighty factor of thrombotic risk in such patients.

Пацієнти з гематоонкологічними хворобами, як-от гострі лейкемії, лімфоми, множинна мієлома, а також мієлопроліферативні хвороби з тромбоцитозом, вирізняються підвищеним ризиком розвитку тромбозів, подібно до хворих на інші злоякісні пухлини. Хворі на гематологічні новоутворення з тромботичними ускладненнями мають гірший прогноз щодо виживання, що підтверджено, наприклад, дослідженням А. Mahajan et al. [1] у пацієнтів із негоджкінськими лімфомами (НГЛ). В оглядах фахової літератури, що опубліковані А. Falanga et al. [2], R. Colombo et al. [3], описано чинники ризику й предиктори розвитку тромбозів у цього контингенту пацієнтів, частоту їх виникнення та переважні локалізації.

Нерідко венозні й артеріальні тромбози/тромбоемболії залишаються не діагностованими клінічно та виявляються вже помертвено під час патологоанатомічного дослідження. Так, за даними R. Shaboodien et al. [4], супутній венозний тромбоемболізм (ВТЕ) виявлено в половині померлих зі злоякісними пухлинами. Тому для вдосконалення прогнозування та профілактики тромбозів важливими є не тільки клінічні дослідження цього ускладнення в пацієнтів із гематологічними новоутвореннями, але й аналіз його особливостей за даними автопсії.

Мета роботи

Вивчити особливості тромбозів і тромбоемболій, що виявлені в померлих із гематологічними новоутвореннями, їхній зв'язок із нозологією та значення для настання летального наслідку.

Матеріали і методи дослідження

Вивчили архівні матеріали патологоанатомічного відділення Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (м. Львів) та Львівського обласного патологоанатомічного бюро за період 25 років (1987–2011 рр.). У дослідження включили всі випадки померлих із гематоонкологічними хворобами, в яких макро- та мікроскопічно виявлено тромби в судинах чи серці. Мікроскопічна діагностика тромбів і тромбоемболів в автопсійному матеріалі виконана в парафінових зрізах, забарвлених гематоксиліном та еозином. Обрали й проаналізували 60 протоколів

патологоанатомічного дослідження разом із витягами з історій хвороб.

Вік померлих – від 15 до 83 років (медіана – 58 років, міжквартильний інтервал – 44–69 років). Серед них було 36 (60 %) чоловіків і 24 (40 %) жінки. У 43 випадках встановили діагноз лімфоїдної, в 16 – мієлоїдної неоплазії, гостру лейкемію змішаного фенотипу було діагностовано в одному випадку (1,7 %). Лімфоїдні неоплазії включали гостру лімфобластну лейкемію – в 4 (6,7 %), хронічну лімфоцитарну лейкемію – у 8 (13,3 %), НГЛ – в 22 (36,7 %), множинну мієлому – в 4 (6,7 %) і лімфому Годжкіна – в 5 (8,3 %) випадках. Серед 22 померлих із НГЛ виявили такі нозологічні форми: дифузна В-великоклітинна лімфома – в 9 (40,9 %), екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони MALT-типу – в 4 (18,2 %), лімфома з малих лімфоцитів – в 4 (18,2 %), В-клітинна лімфома з великих і малих лімфоцитів – у 2 (9,1 %), лімфома зони мантиї – в 1 (4,5 %), В-великоклітинна первинна лімфома середостіння – в 1 (4,5 %), лімфома з периферичних Т-клітин – в 1 (4,5 %) випадку. В групі померлих з мієлоїдними новоутвореннями діагностували гострі мієлоїдні лейкемії – в 6 (10,0 %), хронічну мієлогенну лейкемію – в 5 (8,3 %), справжню поліцитемію – в 5 (8,3 %) випадках.

Гематоонкологічні хвороби поєднувалися з іншими пухлинами в 7 (11,7 %) випадках: злоякісними – у 2 (рецидив раку гортано-глотки й меланома шкіри) та доброякісними – в 5 (аденома надниркових залоз у 2 випадках, менингіома головного мозку, гепатоцелюлярна аденома печінки й фіброміома матки) померлих.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали, застосовуючи пакет програм Statistica for Windows 6.0 (Statsoft, USA). Кількісні показники порівнювали за критерієм Манна–Уїтні, а якісні – за точним критерієм Фішера. Значущою різницею вважали значення $p < 0,05$.

Результати

Більшість випадків гематологічних пухлин із тромботичними ускладненнями становили лімфоїдні неоплазії – 71,7 % проти 26,7 % мієлоїдних неоплазій ($p < 0,001$), що зумовлено, очевидно, їхньою більшою поширеністю [5]. Для порівняння особливостей тромботичних ускладнень у разі гематологічних неоплазій

різного походження померлих поділили на дві групи: 1 група – 43 випадки лімфоїдних новоутворень, 2 – 16 випадків мієлоїдних новоутворень.

Групи значущо не відрізнялися за віком: померлі 1 групи мали вік від 16 до 83 років (медіана – 58 років, міжквартильний інтервал – 44–70 років), 2 – від 15 до 80 років (медіана – 56,5 року, міжквартильний інтервал – 41,5–68,0 року). За статтю померлих групи значущо не відрізнялися, хоча в 1 групі було більше чоловіків, ніж жінок – 29 (67,4 %) і 14 (32,6 %), а у 2 групі переважали жінки – 10 (62,5 %), чоловіки – 6 (37,5 %) ($p = 0,072$).

Аналіз патоморфологічних даних свідчить: тромбози і тромбоемболії стали безпосередньою причиною смерті у 27 (45,0 %) пацієнтів загальної групи: у 22 (51,2 %) випадках лімфоїдних неоплазій та дещо рідше у групі мієлоїдних новоутворень, а саме в 4 хворих (25,0 %, $p = 0,085$).

Дані щодо локалізації тромбів на підставі автопсії у загальній групі померлих, 1 і 2 групах наведені в таблиці 1. У венозній системі великого кола кровообігу тромби виявляли в венах кінцівок, шиї, заочеревинного простору, малого таза й синусах головного мозку, в деяких випадках ці локалізації поєднувалися. Частота тромбозів у венах великого кола кровообігу становила 21,7 % у загальній групі, значущо не відрізнялася в 1 і 2 групах – 23,30 % і 18,75 % відповідно. Ймовірно, не всі випадки венозних тромбозів описано в патологоанатомічних протоколах, бо вени нижніх кінцівок не завжди досліджували, а тромби в них зазвичай є найчастішим джерелом тромбоемболії легеневої артерії ТЕЛА.

Тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) – одне з найтяжчих тромботичних ускладнень – виявили у 33 (55,0 %) випадків серед усіх померлих, у 22 (66,7 %) осіб вона стала безпосередньою причиною смерті. Отже, частота смертельної ТЕЛА становила 36,7 % в загальній групі та 81,5 % серед усіх 27 випадків фатальних тромбозів.

Серед цих 33 випадків ТЕЛА, її діагностували макроскопічно в 38,3 % померлих і трактували, як масивну ТЕЛА. Тільки мікроскопічно під час гістологічного дослідження емболи виявили в 16,7 % померлих. ТЕЛА встановили клінічно в 14 (42,4 %) із 33 випадків. Серед них у 9 хворих клінічний діагноз включав ТЕЛА, а в 5 випадках було припущення щодо ТЕЛА.

На секції констатовано походження емболів із правого передсердя (в одного померлого), глибоких вен кінцівок і шийних вен – у 7 (21,2 %) із 33 померлих із ТЕЛА, а ще в 4 (12,1 %) випадках як імовірне джерело емболії (за відповідним виглядом тромбів) визначили глибокі вени нижніх кінцівок, що становило разом 11 (33,3 %) випадків посмертної діагностики безпосередньої причини ТЕЛА в загальній групі. Тромбоз периферичних вен як джерело ТЕЛА клінічно встановлено тільки в 3 (9,1 %) випадках.

ТЕЛА виявляли в 65,1 % померлих 1 групи, що значущо частіше, ніж у 2 групі – у 25,0 % випадків ($p = 0,008$) (табл. 1). Також у 1 групі частішою була масивна ТЕЛА, оскільки виявлялася макроскопічно в 48,5 % випадків проти 12,5 % у 2 групі ($p = 0,018$). ТЕЛА була безпосередньою причиною смерті в 19

Таблиця 1. Локалізація тромбозу в померлих із лімфоїдними (1 група) та мієлоїдними новоутвореннями (2 група), n (%)

Показники	Загальна група ($n = 60$)	1 група ($n = 43$)	2 група ($n = 16$)
Тромби в венах великого кола кровообігу			
Вени шиї	1 (1,7)	1 (2,3)	0 (0)
Глибокі вени ніг	7 (11,7)	6 (14,0)	1 (6,25)
Вени рук	2 (3,3)	1 (2,3)	1 (6,25)
Вени заочеревинного простору	1 (1,7)	1 (2,3)	0 (0)
Вени малого таза	1 (1,7)	0 (0)	1 (6,25)
Синуси головного мозку	1 (1,7)	1 (2,3)	0 (0)
Тромбофлебіт поверхневих вен ніг	2 (3,3)	2 (4,7)	0 (0)
Загалом	13 (21,7)	10 (23,3)	3 (18,75)
Тромбоемболія легеневої артерії			
Виявлено макроскопічно	23 (38,3)	20 (48,5)	2 (12,5)*
Виявлено тільки гістологічно	10 (16,7)	8 (18,6)	2 (12,5)
Загалом	33 (55,0)	28 (65,1)	4 (25,0)*
Тромби в артеріях великого кола кровообігу			
Пристінковий тромбоз аорти	2 (3,3)	1 (2,3)	1 (6,25)
Артерії головного мозку	2 (3,3)	2 (10,0)	0 (0)
Плечоголовний стовбур	1 (1,7)	1 (2,3)	0 (0)
Вінцеві артерії серця	1 (1,7)	1 (2,3)	0 (0)
Брижові артерії	1 (1,7)	0 (0)	1 (6,25)
Артерії селезінки	1 (1,7)	0 (0)	1 (6,25)
Артерії нижніх кінцівок	1 (1,7)	1 (2,3)	0 (0)
Множинні тромбоемболії	2 (3,3)	1 (2,3)	1 (6,25)
Загалом	10 (16,7)	7 (16,3)	3 (18,75)
Тромби у дрібних судинах			
ДВЗ	7 (11,7)	3 (7,0)	4 (25,0)
Локальні тромби дрібних судин	25 (41,7)	22 (51,2)	3 (18,75)*
Лейкемічні тромби	8 (13,3)	3 (7,0)	5 (31,25)*
Загалом	39 (65,0)	27 (62,8)	12 (75,0)
Тромби в камерах серця			
У лівому передсерді	2 (3,3)	2 (4,7)	0 (0)
У лівому шлуночку	3 (5,0)	3 (4,7)	0 (0)
У правому передсерді	1 (1,7)	1 (2,3)	0 (0)
Інфекційний ендокардит	1 (1,7)	1 (2,3)	0 (0)
Небактеріальний тромбендокардит	1 (1,7)	1 (2,3)	0 (0)
Загалом	5 (8,3)	5 (11,6)	0 (0)

*: різниця між 1 і 2 групою вірогідна, $p < 0,05$.

(44,2 %) випадках у 1 групі та 2 (12,5 %) випадках у 2 групі ($p = 0,032$).

Загалом ВТЕ, а саме венозні тромбози і/або ТЕЛА в загальній групі виявили в 36 (60,0 %) померлих: в 1 групі – в 29 (67,4 %) випадках, що мало тенденцію до більшої частоти, ніж у 2 групі – в 6 (37,7 %) випадках ($p = 0,072$).

Артеріальні тромби виявлено в аорті, плечоголовному стовбурі, вінцевих артеріях серця, артеріях мозку, нижніх кінцівок, селезінки, брижових артеріях (в одному випадку дві локалізації поєднувалися). Також спостерігали множинні артеріальні тромбоемболії. Загалом артеріальний тромбоз/тромбоемболізм встановлено в 10 (16,7 %) випадках загальної групи: в 7 (16,3 %) померлих 1 групи і у 3 (18,8 %) померлих 2 групи.

Отже, ВТЕ за частотою переважав артеріальний тромбоз/тромбоемболізм у загальній групі (60,0 % проти 16,7 %, $p < 0,001$) та в 1 групі (67,4 % проти 16,3 %, $p < 0,001$). У 2 групі не виявили значущої різниці між частотою ВТЕ та артеріального тромбозу/тромбоемболізму (37,5 % проти 18,8 %).

У 5 померлих 1 групи виявили тромби в порожнинах серця як прояв таких патологій: інфекційний ендокардит із вегетаціями на аортальному клапані, що містили фібрин (1 випадок); небактерійний тромбодокардит із тромбами на мітральному клапані й у лівому передсерді, множинними тромбоемболіями в великому колі кровообігу та інфарктами внутрішніх органів і головного мозку (1 випадок); дилатційна кардіоміопатія з тромбами в лівому шлуночку й передсердях, тромбоемболіями у великому й малому колі, множинними інфарктами легенів, селезінки, тромбоемболією інсульту (2 випадки); пристінкові тромби в лівому шлуночку (1 випадок). У померлих із мієлоїдними новоутвореннями не виявили тромби в камерах серця.

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ) встановили в 7 (11,7 %) померлих загальної групи та діагностовано клінічно у 3 (5,0 %) випадках. У померлих 1 групи синдром ДВЗ виявили в 7,0 % випадків, що було дещо рідше, ніж у разі мієлоїдних пухлин – 25,0 % ($p = 0,078$). В одного померлого з лімфоїдною неоплазією безпосередньою причиною смерті став спричинений ДВЗ геморагічний синдром. У 2 групі у 3 померлих із 4 випадків ДВЗ діагностували справжню поліцитемію; в одному випадку цей синдром спричинив летальний наслідок.

Локальні тромби у дрібних судинах визначили у 25 (41,7 %) випадках у загальній групі. У померлих із лімфоїдними неоплазіями вони траплялися значущо частіше, ніж у групі мієлоїдних новоутворень, а саме в 51,2 % випадків проти 18,8 % ($p = 0,038$).

Мікротромби як нагромадження злоякісних клітин крові, зокрема патологічних лімфоцитів, разом із фібрином у мікроциркуляторному річищі виявили у 8 (13,3 %) випадках – у померлих із лейкоїями (лейкемічними мікротромби). У померлих 1 групи лейкоїчними мікротромби встановили в 7,0 % випадків, що було значущо рідше, ніж у 2 групі – 31,25 % ($p = 0,028$). Це пов'язано з меншою частотою лейкоїї у групі лімфоїдних новоутворень – 27,9 % (у 12 випадках) порівняно з їхньою частотою у групі мієлоїдних пухлин – 68,8 % (в 11 померлих, $p = 0,007$).

Тромбози та тромбоемболії спричинили інфаркти органів у 20 (33,3 %) померлих, переважно інфаркти легенів – у 12 (20,0 %) випадках. Інфаркти констатували в 14 (32,6 %) померлих 1 групи та 5 (31,25 %) померлих 2 групи, зокрема інфаркти легенів – в 10 (23,3 %) і 1 (6,3 %) випадку відповідно ($p > 0,05$), що відповідає більшій частоті ТЕЛА в 1 групі.

У померлих доволі часто виявляли множинні осередки некрозів у пухлині та в ділянках її дисемінації (в 11 випадках, 18,3 %) – тільки в померлих із лімфоїдними неоплазіями (в 25,6 %, $p = 0,026$). У всіх випадках із некротичними змінами встановили тромбози дрібних судин: у 10 померлих – локальні тромбози, в 1 випадку – синдром ДВЗ. З іншого боку, серед усіх випадків локальних тромбозів дрібних судин вони поєднувалися з некрозами новоутворень у 37,0 % випадків (у 10 із 27 померлих).

Проаналізували відомості щодо лікування, яке отримували хворі перед летальним наслідком. Поліхіміотерапію одержали 22 (36,7 %) пацієнти: в 1 групі в

16 (37,2 %) випадках, у 2 групі – в 6 (37,5 %). Хірургічні операції як з приводу пухлини, так і ускладнень хвороби протягом 2 тижнів перед летальним наслідком виконали 15 (25,0 %) пацієнтам загальної групи, в 9 з них розвинулася ТЕЛА, у 6 хворих – фатальна. Переважно це була лапаротомія (в 6 випадках) з операціями на шлунку з приводу пухлини та з санацією черевної порожнини в пацієнтів із перитонітом, а також операції на щитоподібній залозі з приводу синдрому верхньої порожнистої вени, сафенектомія, люмбонектостомія, вшивання бронхіальної нориці та ускладнені пологи.

Хірургічні операції виконували значущо частіше хворим на лімфоїдні новоутворення: в 14 (32,6 %) випадках 1 групи та в 1 (6,3 %) випадку 2 групи ($p = 0,048$). Частота ТЕЛА після хірургічних втручань у 1 групі становила 64,3 % (9 випадків із 14 померлих) та виникала з подібною частотою у хворих, в яких операції не робили – в 19 випадках із 29 померлих (65,5 %).

Тромбози й тромбоемболії діагностували клінічно (прижиттєво) тільки у 21 (35,0 %) хворого: в 1 групі – в 16 випадках (37,2 %), у 2 групі – в 5 (31,3 %). Це свідчить про недостатню настороженість лікарів щодо такого роду ускладнень, а також про складність діагностики тромбозів, особливо локалізованих у дрібних судинах.

Відзначимо, що для клінічної діагностики тромбозу та виявлення протромботичних розладів гемостазу потрібне відповідне лабораторне обстеження. Аналіз епікризів історій хвороб показав, що адекватні гемостазіологічні тести не виконали в жодному із 60 випадків, які проаналізували. Тільки в поодиноких хворих оцінювали окремі показники коагулограми, які загалом не показують протромботичних розладів гемостазу. Зокрема, час зсідання крові визначили у 3 хворих (5,0 %), час рекальцифікації – в 5 (8,3 %), рівень фібриногену у плазмі – у 13 (21,7 %), протромбіновий час – в 14 (23,3 %), а наявність продуктів деградації фібриногену/фібрину – у 3 випадках (5,0 %). Також не було даних щодо виконання доплерографії вен нижніх кінцівок.

Обговорення

Результати дослідження свідчать, що в померлих із гематологічними новоутвореннями ВТЕ виявляють частіше, ніж артеріальний тромбоз/тромбоемболізм. Ці дані збігаються з відомостями фахової літератури, що наведені в огляді В. Н. Chong, S. H. Lee [6]. ВТЕ є найчастішим тромботичним ускладненням у гематологічних пацієнтів, зокрема у хворих на НГЛ [7].

У здійсненому дослідженні в померлих з лімфоїдними новоутвореннями значущо частіше, ніж у померлих з мієлоїдними новоутвореннями виявляли ТЕЛА, встановили тенденцію до більшої частоти тромбозів і тромбоемболій як безпосередньої причини летального наслідку. З огляду літератури, що опублікований А. А. Khorana, G. C. Connolly [8], відомо: серед усіх типів гематологічних пухлин лише лімфоми й множинна мієлома визнані клінічними чинниками високого ризику ВТЕ. Також автори визначають як фактори ризику великі хірургічні операції та хіміотерапію. У здійсненому дослідженні летальні наслідки в ранньому післяопераційному періоді спостерігали в майже третини померлих із лімфоїдними новоутво-

реннями, а понад третина пацієнтів отримували поліхіміотерапію.

Привертає увагу доволі велика частота виявлення під час автопсії некрозів лімфоїдної пухлини – у чверті померлих. Некрози можуть спричиняти розвиток тромбозів. За даними фахової літератури, ішемічні некрози в пухлинах виникають часто та є наслідком швидкої проліферації злоскісних клітин; вони призводять до інвазії та ушкодження дрібних вен, що спричиняє ВТЕ [9]. У здійсненому дослідженні всі випадки некрозів поєднувалися з тромбозами дрібних судин, переважно локальними.

Отже, за результатами дослідження, вагомими чинниками ризику виникнення тромботичних ускладнень у хворих на лімфоїдні неоплазії можна вважати хірургічні операції та некротичні зміни в пухлині, а наявність саме лімфоїдного новоутворення – чинником високого ризику ТЕЛА. Слід відзначити, що висока частота ТЕЛА в цих пацієнтів не була пов'язана тільки з хірургічними втручаннями, оскільки її частота у групах хворих, яким здійснювали операції чи ні, подібна.

У померлих із лімфоїдними пухлинами локальні тромби у дрібних судинах виявляли в понад половині випадків і значущо частіше, ніж у разі мієлоїдних пухлин, а ДВЗ – дещо рідше. У фахових джерелах також описують випадки виявлення мікротромбозу на автопсії померлих із лімфоїдними неоплазіями [10]. Відзначимо, що клінічна діагностика тромбозу дрібних судин суттєво утруднена і, крім частини випадків ДВЗ, зазвичай не була виконана. З огляду наукової літератури, що опублікований S. Pfeiler et al. [11], відомо: мікросудинний тромбоз виникає при багатьох хворобах, зокрема при злоскісних пухлинах, та може викликати різноманітну симптоматику – від появи тільки маркерів активації зсідання крові до важкої багатоорганної недостатності, а його значення в перебігу хвороб зазвичай залишається недооціненим. Виявлення локального тромбозу дрібних судин у половині обстежених випадків померлих із лімфоїдними неоплазіями може свідчити про часті протромботичні порушення гемостазу в таких пацієнтів.

За даними оглядів літератури C. J. Reddel et al. [12], A. A. Khorana, G. C. Connolly [8], наукових досліджень [13,14] і клінічної практики, протромботичний стан і тромбоз є причиною появи у крові пацієнтів маркерів гіперкоагуляції та системної запальної відповіді. Рівні у плазмі D-димера, мономерів фібрину, тканинного чинника, фрагмента протромбіну 1+2, розчинного P-селектину, прозапальних цитокінів тощо визнано предиктивними біомаркерами, а деякі – й чинниками ризику венозного й артеріального тромбозу, пов'язаного зі злоскісними пухлинами. Їхнє визначення має важливе значення для прогнозування та діагностики тромботичних ускладнень у гематоонкологічних хворих.

Повноцінне лабораторне гемостазіологічне обстеження у хворих, як правило, не здійснювали. Із цим суттєво пов'язана низька частота клінічної діагностики тромбозів (майже третини випадків), зокрема ТЕЛА (в 42 %). Відзначимо, що пацієнтам зазвичай не призначали адекватну профілактику тромботичних ускладнень. У роботі А. Н. Пархоменко [15] наведені результати проєкту «Територія безпеки», що здійсне-

ний протягом 2013–2014 рр., які показали недостатню обізнаність лікарів щодо принципів оцінювання ризику виникнення ВТЕ та сучасних схем антикоагулянтної профілактики.

Отже, здійснене дослідження свідчить про важливість профілактики і вчасної клінічної діагностики тромбозів і тромбоемболій у хворих на гематологічні новоутворення, що передбачає оцінювання чинників ризику тромбозів, ретельне фізикальне обстеження, зокрема нижніх кінцівок, для встановлення наявності тромбозу глибоких вен, виявлення маркерів гіперкоагуляції, фібринолізу й системного запалення (передовсім рівень D-димера й інших продуктів деградації фібриногену/фібрину у плазмі) та ширше застосування методів візуалізації тромбів (зокрема ультразвукове дослідження з доплерографією судин). Особливу увагу варто приділити пацієнтам із лімфоїдними неоплазіями, оскільки понад половина випадків тромбозів призводить до смерті в цих хворих, передусім таке часте й важке ускладнення, як ТЕЛА.

Висновки

1. У померлих із гематологічними новоутвореннями і тромботичними ускладненнями венозний тромбоемболізм (60 %) за частотою переважав артеріальний (17 %), особливо у випадках лімфоїдних новоутворень (67 % і 16 % відповідно), в яких значущо частіше, ніж у разі мієлоїдних неоплазій, виявляли ТЕЛА (65 % проти 25 %) та локальні тромби в дрібних судинах (51 % проти 19 %), а також тромби в камерах серця (12 %).

2. Тільки у 35 % випадків тромбози й тромбоемболії діагностували прижиттєво. Вони стали безпосередньою причиною смерті в 51 % хворих на лімфоїдні новоутворення та у 25 % хворих на мієлоїдні новоутворення.

3. Чинник високого ризику ВТЕ, як-от хірургічні втручання здійснили у двотижневий термін перед летальним наслідком у 25 % пацієнтів, значущо частіше у випадках лімфоїдних неоплазій (33 % проти 6 %).

Перспективи подальших досліджень. Продовження вивчення потребують чинники ризику та предиктивні біомаркери тромбозів і тромбоемболій у пацієнтів із гематологічними неоплазіями, зокрема на основі порівняння клініко-лабораторних параметрів із патоморфологічними даними.

Фінансування

Дослідження виконано відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» як фрагмент комплексних науково-дослідних тем «Метаболічні, прозапальні й коагуляційні маркери серцево-судинного ризику та тромботичних ускладнень у хворих на множинну мієлому» (№ державної реєстрації 0113U003166) та «Встановити комплекс прогностичних факторів для оцінки перебігу та стратифікації лікувальної тактики у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію» (№ державної реєстрації 0116U000176).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 25.03.2019
Після доопрацювання / Revised: 02.04.2019
Прийнято до друку / Accepted: 23.04.2019

Відомості про авторів:

Дзись І. Є., канд. мед. наук, асистент каф. гематології і трансфузіології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-5750-9276
Томашевська О. Я., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-2164-9285
Дзись Є. І., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-2064-4957

Сведения об авторах:

Дзись И. Е., канд. мед. наук, ассистент каф. гематологии и трансфузиологии ФПДО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого; научный сотрудник ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины», г. Львов, Украина.
Томашевская А. Я., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины № 2, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.
Дзись Е. И., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины № 2, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Information about authors:

Dzis I. Ye., MD, PhD, Assistant of the Department of Haematology and Transfusion of FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine; Researcher of the State Institution "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine.
Tomashevska O. Ya., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.
Dzis Ye. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality / A. Mahajan et al. *Thromb. Res.* 2014. Vol. 133. Suppl. 2. P. S23–28. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50004-7
- [2] Falanga A., Marchetti M., Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol.* 2012. Vol. 24. Issue 6. P. 702–710. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283592331
- [3] Colombo R., Gallipoli P., Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014. Vol. 14. Issue 6. P. 441–450. doi: 10.1016/j.cml.2014.05.003
- [4] Unprovoked venous thromboembolism: assess for cancer / R. Shaboodien et al. *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. Issue 10. P. 973–974. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70415-1
- [5] Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project / M. Sant. *Blood.* 2010. Vol. 116. Issue 19. P. 3724–3734. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632
- [6] Chong B. H., Lee S. H. Management of thromboembolism in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost.* 2007. Vol. 33. Issue 4. P. 435–448. doi: 10.1055/s-2007-976179
- [7] Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients / A. A. Khoran et al. *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. Issue 3. P. 484–490.
- [8] Khorana A. A., Connolly G. C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. Issue 29. P. 4839–4847.
- [9] Venous thromboembolism is a product in proliferation of cancer cells / L. M. Wang et al. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol. 7. Issue 5. P. 1319–1323.
- [10] 26 year-old male patient with bone marrow transplantation. Report of a partial autopsy / L. Salvano et al. *Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba.* 2011. Vol. 68. Issue 1. P. 33–38.
- [11] Pfeiler S., Massberg S., Engelmann B. Biological basis and pathological relevance of microvascular thrombosis. *Thromb. Res.* 2014. Vol. 133. Suppl. 1. P. S35–37. doi: 10.1016/j.thromres.2014.03.016
- [12] Thrombin Generation and Cancer: Contributors and Consequences / C. J. Reddel. *Cancers (Basel).* 2019. Vol. 11. Issue 1. P. 100. doi: 10.3390/cancers11010100
- [13] Коагуляційні й запальні маркери як предиктори тромбозу в пацієнтів з лімфопроліферативними хворобами / І. Є. Дзись та ін. *Вісник проблем біології і медицини.* 2015. Вип. 3. Т. 2(123). С. 116–121.
- [14] Самура Б. Б. Дослідження прогностичної значущості прозапальної активації у виникненні кардіоваскулярних подій після лікування хронічної лімфоїдної лейкомії. *Запорозький медичний журнал.* 2017. Т. 19. №3. С. 282–286.
- [15] Пархоменко О. М. Профілактика венозних тромбозів і емболій у пацієнтів терапевтичного профілю: сучасний стан проблеми, можливі шляхи її вирішення в Україні. Результати проекту «Територія безпеки». *Український кардіологічний журнал.* 2015. №5. С. 110–125.

References

- [1] Mahajan, A., Wun, T., Chew, H., & White, R. H. (2014). Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality. *Thromb Res*, 133(2), S23–28. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50004-7
- [2] Falanga, A., Marchetti, M., & Russo, L. (2012). Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol*, 24(6), 702–710. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283592331
- [3] Colombo, R., Gallipoli, P., & Castelli, R. (2014). Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 14(6), 441–450. doi: 10.1016/j.cml.2014.05.003
- [4] Shaboodien, R., Stansby, G., Hunt, B. J., & Agarwal, R. (2012). Unprovoked venous thromboembolism: assess for cancer. *Lancet Oncol*, 13(10), 973–974. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70415-1
- [5] Sant, M., Allemani, C., Tereanu, C., De Angelis, R., Capocaccia, R., Visser, O., et al. (2010). Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*, 116(19), 3724–3734. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632
- [6] Chong, B. H., & Lee, S. H. (2007). Management of thromboembolism in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost*, 33(4), 435–448. doi: 10.1055/s-2007-976179
- [7] Khorana, A. A., Francis, C. W., Culakova, E., Fisher, R. I., Kudriner, N. M., & Lyman, G. H. (2006). Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*, 24(3), 484–490. doi: 10.1200/JCO.2005.03.8877
- [8] Khorana, A. A., & Connolly, G. C. (2009). Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*, 27(29), 4839–4847. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3271
- [9] Wang, L. M., Duan, Q. L., Yi, X. H., Zeng, Y., Gong, Z., & Yang F. (2014). Venous thromboembolism is a product in proliferation of cancer cells. *Int J Clin Exp Med*, 7(5), 1319–1323.
- [10] Salvano, L., Burgüesser, B., Diller, A., Garzon, M. I., Amuchastegui, T., Caeiro, E., & Orozco, S. (2011). 26 year-old male patient with bone marrow transplantation. Report of a partial autopsy. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 68(1), 33–38.
- [11] Pfeiler, S., Massberg, S., & Engelmann, B. (2014). Biological basis and pathological relevance of microvascular thrombosis. *Thromb Res*, 133(1), S35–37. doi: 10.1016/j.thromres.2014.03.016
- [12] Reddel, C. J., Tan, C. W., & Chen, V. M. (2019). Thrombin Generation and Cancer: Contributors and Consequences. *Cancers (Basel)*, 11(1), 100. doi: 10.3390/cancers11010100
- [13] Dzis, I. Y., Vyhovska, Y. I., Tomashevska, O. Y., & Dzis, Y. I. (2015). Коагуляційні й запальні маркери як предиктори тромбозу в пацієнтах з лімфопроліферативними хворобами [Coagulation and Inflammatory Markers as Predictors of Thrombosis in Patients with Lymphoproliferative Diseases]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 3(2), 116–121. [in Ukrainian].
- [14] Samura, B. B. (2017). Doslidzhennia prognostychnoi znachushchosti prozapalnoi aktyvatsii u vynyknenni kardiovaskuliarnykh podii pislia likuvannia khronichnoi limfoidnoi leukemii [Predictive value of proinflammatory activation in prognosis of cardiovascular events after treatment of chronic lymphoid leukemia]. *Zaporozhye medical journal*, 19(3), 282–286. doi: 10.14739/2310-1210.2017.3.100614 [in Ukrainian].
- [15] Parkhomenko, O. M. (2015). Profilaktyka venozykh tromboziv i embolij u patsientiv terapevtychnoho profilu: suchasnyi stan problemy, mozlyvi shliakhy yii vyryshennia v Ukraini. Rezultaty proektu «Terytoriya bezpeky» [The prevention of venous thrombosis and embolism in non-surgical patients: the current state of the problem, possible solutions in Ukraine. Results of the project «Territory of Safety»]. *Ukrayinskyi kardiologichnyi zhurnal*, 5, 110–125. [in Ukrainian].