

П.Я. Боднар¹, Я.Я. Боднар¹, Т.В. Боднар¹, Б.Д. Кривокульський²
Характеристика функціонального стану гемостазу у жінок після пангістеректомії I типу залежно від індексу маси тіла

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

²КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.2(86): 24-27; doi 10.15574/PP.2021.86.24

For citation: Bodnar PYa, Bodnar YaYa, Bodnar TV, Kryvokulsky BD. (2021). Characteristics of the functional status of hemostasis in women after type I hysterectomy according to their body mass index. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(86): 24-27. doi 10.15574/PP.2021.86.24

Неопластичні процеси є патогенетичним тригером розвитку тромботичних ускладнень, у тому числі тромбозів глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії. Післяопераційний тромбоз є однією з провідних причин смертності онкогінекологічних пацієнток, що обумовлено проблемою його безсимптомного перебігу, а отже, відсутності своєчасної діагностики і лікування.

Мета — оцінити стан згортальної системи крові в жінок після пангістеректомії I типу залежно від індексу маси тіла.

Матеріали та методи. Вивчено гемостазіологічні показники 50 пацієнток з онкопатологією матки та додатків залежно від індексу маси тіла. Результати опрацьовано методом варіаційної статистики, що стало основою для їх узагальнення. Використано обчислення параметричного t-критерію Стьюдента та методи непараметричної статистики (тест Манна—Вітні). Відмінності між порівнюваними параметрами визнано статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Результати. Аналіз вихідних гемостазіологічних показників в онкогінекологічних пацієнток виявив удвічі вищі концентрації фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів, ніж у групі контролю. У пацієнток усіх трьох груп спостерігалася гіпертромбоцитемія. Оперативне втручання спровокувало подальшу активізацію I, II і III фаз коагуляції на тлі негативної тромбодинаміки, обумовленої інтраопераційною крововтратою. У жінок з II і III ступенем ожиріння вірогідних відмінностей в коагулограмі не спостерігалось, тоді як у пацієнток із III ступенем ожиріння тромботичний потенціал був достовірно агресивнішим.

Висновки. Онкогінекологічні захворювання асоціюються з порушенням коагуляційного статусу, зокрема, меншим активованим частковим тромбoplastиновим часом на тлі гіперфібриногенемії та підвищеного протромбінового індексу. Оперативне втручання є достовірним тригером підвищення гемостазіологічного потенціалу з прогресуючим зростанням показників I, II і III фаз коагуляції. Ожиріння III ступеня є незалежним фактором ризику розвитку тромботичних ускладнень.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: онкогінекологія, тромбоз глибоких вен, згортальна система, ожиріння, ускладнення.

Characteristics of the functional status of hemostasis in women after type I hysterectomy according to their body mass index

P.Ya. Bodnar¹, Ya.Ya. Bodnar¹, T.V. Bodnar¹, B.D. Kryvokulsky²

¹1. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

²2 Communal noncommercial enterprise «Ternopil Regional Clinical Oncology Center» of Ternopil regional council, Ukraine

Neoplastic processes are a pathogenic trigger for the development of thrombotic complications, including deep vein thrombosis and pulmonary artery thromboembolism. Post-operative thrombosis is one of the leading mortality causes of oncological patients due to its asymptomatic course, and therefore due to the late diagnosis and treatment.

Purpose — to estimate the coagulation system condition in women after the type I hysterectomy depending on their body mass index.

Materials and methods. The study of hemostasis parameters of 50 patients with the uterus and uterine appendages oncological diseases depending on the body mass index was carried out. The results were processed by the method of variation statistics, which became the basis for their generalization. Calculations of the parametric Student's t-test and methods of nonparametric statistics (Mann-Whitney test) were used. Differences between comparable parameters were found statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results. The analysis of hemostasis parameters in oncological patients has revealed a twice higher concentration of fibrinogen and soluble fibrin monomer complexes in comparison to the control group. All three groups were characterized by hyperthrombocytopenia. The surgery provoked further activation of I, II, and III phases of coagulation on the background of negative thrombodynamics caused by intraoperative blood loss. In women with I and II obesity grade no statistically significant differences in coagulogram were observed, whereas in patients with III obesity grade the thrombotic potential was significantly more aggressive.

Conclusions. Oncological diseases of the female reproductive system are associated with the impairment of coagulation status: lower activated partial thromboplastin, hyperfibrinogenemia, and increased prothrombin index. The surgery was a significant trigger of the increase of hemostatic potential with the progressive increase of the markers of I, II, and III coagulation phases. III obesity grade is an independent risk factor for thrombotic complications.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: oncogenesis, deep vein thrombosis, clotting, obesity, complications.

Характеристика функціонального стану гемостазу у жінок після пангістеректомії I типу в залежності від індекса маси тіла

П.Я. Боднар¹, Я.Я. Боднар¹, Т.В. Боднар¹, Б.Д. Кривокульський²

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

²КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради, Україна

Неопластические процессы являются патогенетическим триггером развития тромботических осложнений, в том числе тромбозов глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии. Послеоперационный тромбоз выступает одной из ведущих причин смертности онкогинекологических пациенток, что обусловлено проблемой их бессимптомного течения, а, следовательно, отсутствия своевременной диагностики и лечения.

Цель — оценить состояние свертывающей системы крови у женщин после пангістеректомии I типа в зависимости от индекса массы тела.

Материалы и методы. Изучены гемостазиологические показатели 50 пациенток с онкопатологией матки и придатков в зависимости от индекса массы тела. Результаты обработаны методом вариационной статистики, что стало основой для их обобщения. Использованы вычисления параметрического

t-критерия Стьюдента и методы непараметрической статистики (тест Манна—Уитни). Различия между сопоставимыми параметрами признано статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ исходных гемостазиологических показателей у онкогинекологических пациенток выявил вдвое большую концентрацию фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов по сравнению с группой контроля. У пациенток всех трех групп наблюдалась гипертромбоцитемия. Оперативное вмешательство спровоцировало дальнейшую активизацию I, II и III фаз коагуляции на фоне негативной тромбодинамики, обусловленной интраоперационной кровопотерей. У женщин с I и II степенью ожирения достоверных различий в коагулограмме не наблюдалось, тогда как у пациенток с III степенью ожирения тромбоцитической потенциал был достоверно более агрессивным.

Выводы. Онкогинекологические заболевания ассоциируются с нарушением коагуляционного статуса: меньшим активированным частичным тромбопластиновым временем на фоне гиперфибриногемии и повышенного протромбинового индекса. Оперативное вмешательство является достоверным триггером повышения гемостазиологического потенциала с прогрессирующим ростом показателей I, II и III фаз коагуляции. Ожирение III степени является независимым фактором риска развития тромбоцитических осложнений.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом указанного учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: онкогинекология, тромбоз глубоких вен, свертывающая система, ожирение, осложнения.

Вступ

Підґрунтям важливості вивчення проблеми злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи є їх високий медико-соціальний тягар внаслідок ранньої інвалідизації та передчасної смертності жінок у всьому світі [1,2,10]. У структурі первинної онкогинекологічної захворюваності переважають такі нозології, як рак шийки матки, тіла матки та яєчників [12]. Локалізація онкопроцесу безпосередньо корелює із віком жінки [11]. Неопластичні процеси є патогенетичним тригером розвитку тромбоцитних ускладнень, у тому числі тромбозів глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії [4,9]. Так, післяопераційний тромбоз є однією з провідних причин смертності онкогинекологічних пациенток, що обумовлено проблемою його безсимптомного перебігу, а отже, відсутністю своєчасної діагностики й лікування [5].

Тромбоемболічні ускладнення внаслідок неопластичного процесу характеризуються поганою відповіддю на фармакотерапію, а також рецидивним мігруючим перебігом із переважною локалізацією тромбозу в поверхневих або глибоких венах верхніх і нижніх кінцівок [7]. Значно рідше зустрічаються тромбози незвичайної локалізації на кшталт мігруючого поверхневого тромбофлебіту, синдрому Бадда—Кіарі, тромбозу порталних вен, церебрального мікрovasкулярного артеріального тромбозу, артеріального тромбозу судин пальців ніг і рук та небактеріальний тромбоцитний ендокардит [3].

Розрізняють тромбоцитні детермінанти, пов'язані власне з пухлинним процесом, із пацієнтом та лікуванням. Неопластичні фактори ризику залежать від локалізації та гістологічного типу пухлини, стадії й тривалості хвороби, рівня відповідних онкомаркерів. Вік від 40 років, ожиріння, хронічні інфекції, декомпенсовані захворювання, тривала іммобілізація та тютюнокуріння в анамнезі є несприятливи-

ми прогностичними факторами з боку пацієнта [6]. Терапевтичні ризики обумовлені тривалими оперативними втручаннями, ефектами хіміотерапії та променевої терапії, а також катетер-асоційованими ускладненнями [8].

Скринінг пациенток із високим ризиком розвитку тромбоцитних ускладнень залишається проблемним питанням онкогинекології, оскільки й досі не існує чіткого алгоритму сортування таких хворих із наступним персоніфікованим фармакотерапевтичним підходом для вчасної профілактики й лікування можливих ускладнень.

Рутинний гемостатичний скринінг пацієнток онкогинекологічного профілю включає оцінку прокоагулянтної, тромбоцитарної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланки гемостазу разом із показниками внутрішньосудинного згортання крові. Первинний гемостаз оцінюють за кількістю тромбоцитів, їх агрегаційною здатністю і результатами проби Дюке. Для оцінки плазмової компоненти гемостазу визначають активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПІ), тромбіновий час; кількісний показник фібриногену, рівень розчинних фибрин-мономерних комплексів (РФМК).

Мета дослідження — оцінити стан згортальної системи крові в жінок після пангістеректомії I типу залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

Матеріали та методи дослідження

Проведено спостереження 50 пацієнток з онкологічними захворюваннями матки та додатків. Жінки перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні Тернопільського обласного клінічного онкологічного диспансеру протягом 2020–2021 рр. Усім пацієнткам виконано оперативне втручання в об'ємі пангістеректомії I типу. Середній вік пацієнток становив $51,4 \pm 3,5$ року. До контрольної групи залучено 19 практично здорових

Порівняльна характеристика вихідних гемостазіологічних показників у групах дослідження

Група обстежених	Досліджуваний показник				
	РФМК, мг/мл	фібриноген, г/л	АЧТЧ, с	ПІ, %	тромбоцити, 10 ⁹ /мл
Клінічна група I (n=20)	5,1±0,9*	5,8±0,9*	24,8±2,5*	96,5±4,1*	320,5±24,1*
Клінічна група II (n=18)	5,7±1,1*	7,7±1,1*	21,6±1,9*	121,2±2,6*	372,5±35,3*
Клінічна група III (n=12)	6,4±1,5*	8,9±1,4*	20,6±2,3*	131,9±2,8*	411,5±4,1*
Контрольна група (n=19)	3,2±0,6	3,9±0,8	36,2±2,3	90,5±1,9	218,4±4,3*

Примітка: * – p<0,05 порівняно з вихідними даними пацієнток контрольної групи.

жінок. Залежно від наявності ожиріння, пацієнток розподілено на 3 клінічні групи. I групу становили 20 пацієнток з ожирінням I ступеня (25,0–29,9 кг/м²), II групу – 18 пацієнток з ожирінням II ступеня (30,0–34,9 кг/м²), III групу – 12 пацієнток з ожирінням III ступеня (>40,0 кг/м²). Групи були зіставними за віком, обсягом хірургічного втручання і коморбідними патологіями.

Усім пацієнткам проведено стандартне загальноклінічне дослідження. Біохімічні параметри крові (білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтранспептидаза, загальний білок) визначено за стандартними методиками за допомогою імуноферментного аналізатора StatFax 303 Plus. Вміст загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів досліджено ензиматичним колориметричним методом за допомогою наборів реактивів «Олвекс діагностикум» (Росія). Вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності визначено за формулою Фрідвальда. Гемостазіограму оцінено за такими показниками: протромбіновий час за Квіком, ПІ, АЧТЧ, фібриноген і РФМК (за допомогою реагентів RENAM, Німеччина). Під час антропометричного дослідження визначено обвід талії (ОТ, см), зріст хворої (см) і масу тіла (кг) з подальшим розрахунком ІМТ (індекс Кетле) за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$. ОТ

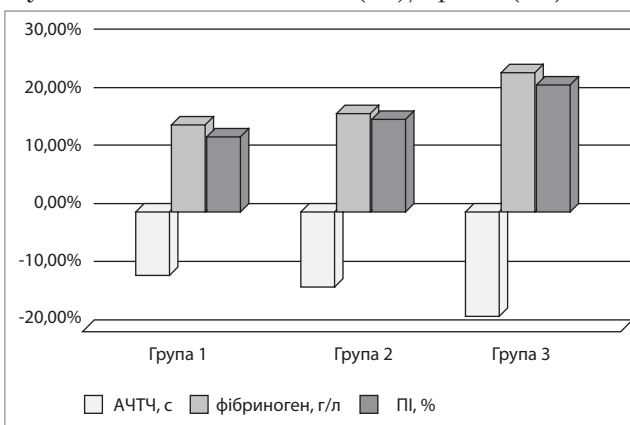


Рис. Післяопераційна динаміка коагуляційних показників в основних групах дослідження

виміряно на рівні пупка. У післяопераційному періоді усім жінкам проведено фармакологічну ступінчасту профілактику тромбоемболічних ускладнень.

Протокол обстеження хворих та умови дослідження затверджено комітетом із біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 6 від 06.09.2020). Отримано письмову інформовану згоду пацієнток на дослідження, яке проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Для формування бази даних використано редактор електронних таблиць «Microsoft Excel 2010». Результати опрацьовано методом варіаційної статистики, що стало основою для узагальнення результатів. Для графічної ілюстрації досліджуваних варіацій використано коробчасті, лінійчаті графіки й гістограми. Обробку даних під час статистичного аналізу проведено за допомогою офісного пакету «Microsoft Excel» і пакету «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.», США). Використано обчислення параметричного t-критерію Стьюдента і методи непараметричної статистики (тест Манна–Вітні). Відмінності між порівнюваними параметрами визнано статистично значущими при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз вихідних гемостазіологічних показників в онкогінекологічних пацієнток виявив удвічі вищі концентрації фібриногену та РФМК порівняно з контрольною групою (табл.), що вказує на довготривалу активацію внутрішньосудинного згортання крові внаслідок розвитку неопластичного процесу. Крім того, у пацієнток усіх трьох груп спостерігалася гіпертромбоцитемія як показник активації судинно-тромбоцитарного гемостазу.

Оперативне втручання спровокувало подальшу активізацію I, II і III фаз коагуляції (рис.) на тлі негативної тромбодинаміки, обумовленої інтраопераційною крововтратою. Тенденція до зменшення АЧТЧ вказує на стимуляцію I фази згортання, підвищення ПІ

є показником активації II фази, а гіперфібриногенемія — III фази.

У жінок із I і II ступенем ожиріння жодних достовірних відмінностей у коагулограмі не спостерігалось ($p=0,067$), тоді як у пацієнок III клінічної групи тромботичний потенціал був достовірно агресивнішим ($p=0,001$).

Виявлені результати свідчать про гіперкоагуляційний стан у пацієнок зі злякисними новоутвореннями репродуктивної системи, що може бути предиктором розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання та тромбоемболічних ускладнень. Тромботичний потенціал зростає в післяопераційний період, що вказує на необхідність постійного моніторингу коагуляційних показників та вчасної й адекватної їх корекції.

Висновки

Онкологічні захворювання жіночої репродуктивної системи асоціюються з порушенням коагуляційного статусу. Так, у жінок з онкогінекологічними хворобами спостерігається низка статистично достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою практично здорових жінок, зокрема, достовірно вищий рівень фібриногену і РФМК, менший АЧТЧ, вищий III і більша кількість тромбоцитів. Виявлені ознаки

можуть свідчити про схильність цього контингенту пацієнок до гіперкоагуляції.

Проведене оперативне втручання в поєднанні з інтраопераційною крововтратою є тригером підвищення прокоагулянтного потенціалу з активізацією усіх фаз коагуляції (зменшення АЧТЧ вказує на активізацію I фази згортання крові, підвищення III — II фази, а гіперфібриногенемія — III фази).

У пацієнок з онкогінекологічними захворюваннями та ожирінням I і II ступеня оперативне втручання не супроводжується змінами в коагулограмі, натомість ожиріння III ступеня супроводжується достовірним наростанням агресивності протромботичного потенціалу (зниження АЧТЧ, зростання III та вмісту фібриногену), що є свідченням більшого ризику тромбоемболічних ускладнень цієї популяції.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є вивчення оптимізації полімодальної тромбoproфілактики в онкогінекологічних пацієнок із деталізацією необхідних доз фармакопрепаратів і тривалості лікування для зменшення ризику виникнення відстрочених гемокоагуляційних ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abuzarova HR, Alentov YY, Anpylohov SV, Anurova OA et al. (2019). Oncology: National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media: 384. [Абузарова ГР, Алентов ИИ, Анпилов СВ, Анурова ОА и др. (2019). Онкогинекология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 384].
2. Aksel EM, Vynohradova NN. (2018). Statistics on malignant neoplasms of the female reproductive organs. *Onkohynekolohiya*. 3: 64–78. [Аксель ЕМ, Виноградова НН. (2018). Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. *Онкогинекология*. 3: 64–78].
3. Aslam M, Oestergaard L, Bonde L, Gimbel H et al. (2018). Risk of infective endocarditis in women undergoing hysterectomy: a nationwide register-based cohort study. *European Heart Journal*. 39 (1): ehy563-P3536. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy563>.
4. Cohen A, Lim CS, Davies AH. (2017). Venous thromboembolism in gynecological malignancy. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 27 (9): 1970–1978.
5. Enhesari A, Honarvar Z, Moghadam SN. (2019). Comparison of the effect of compression stockings with heparin and enoxaparin in the prevention of deep vein thrombosis in lower limbs of hysterectomy patients. *Revista Latinoamericana de Hipertension*. 14 (1): 37–42.
6. Graul A, Latif N, Zhang X, Dean LT et al. (2018). Incidence of venous thromboembolism by type of gynecologic malignancy and surgical modality in the National Surgical Quality Improvement Program. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 27 (3): 581–587.
7. Jorgensen EM, Li A, Modest AM, Leung K, Simas TAM, Hur HC. (2018). Incidence of venous thromboembolism after different modes of gynecologic surgery. *Obstetrics & Gynecology*. 132 (5): 1275–1284.
8. Li M, Guo Q, Hu W. (2019). Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 173: 48–56.
9. Mulder FI, Kraaijpoel N, Di Nisio M, Carrier M et al. (2020). Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study. *Thrombosis research*. 185: 13–19.
10. Nagase S, Ohta T, Takahashi F, Enomoto T. (2019). 2017 Committee on Gynecologic Oncology of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Annual report of the committee on gynecologic oncology, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology: annual patients report for 2015 and annual treatment report for 2010. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 45 (2): 289–298.
11. Vitale SG, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Lagan? AS. (2017). The importance of fertility preservation counseling in patients with gynecologic cancer. *Journal of reproduction & infertility*. 18 (2): 261–263.
12. Wright JD, Matsuo K, Huang Y, Tergas AI, Hou JY et al. (2019). Prognostic performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics cervical cancer staging guidelines. *Obstetrics and gynecology*. 134 (1): 49–57.

Відомості про авторів:

Боднар Петро Ярославович — к.мед.н., доц. каф. хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0001-9285-6516>.

Боднар Ярослав Ярославович — д.мед.н., проф. каф. патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0003-1955-0814>.

Боднар Тетяна Вікторівна — к.мед.н., асистент каф. хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Воли, 1. <https://orcid.org/0000-0002-5507-5363>.

Кривокульський Богдан Дмитрович — к.мед.н., ординатор відділення онкогінекології Тернопільського обласного клінічного онкологічного диспансеру КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради. Адреса: м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 8.

Стаття надійшла до редакції 20.02.2021 р.; прийнята до друку 17.06.2021 р.