

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ЭМБОЛООПАСНЫХ ТРОМБОЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ильяс Аглямич Камалов^{1*}, Ильдар Рауфович Аглуллин², Мунир Габдулфатович Тухбатуллин²

¹Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань,

²Казанская государственная медицинская академия

Реферат

Цель. Оптимизация диагностики эмболоопасных тромбозов с целью улучшения целенаправленной профилактики тромбозмболии лёгочной артерии у онкологических больных.

Методы. Было проведено проспективное изучение результатов ультразвукового исследования вен нижних конечностей, подвздошных вен и дистального отдела нижней полой вены у онкологических больных и пациентов, не имеющих онкологической патологии, с целью выявления эмболоопасных тромбозов и тромбозфлебитов. Пациентам контрольной группы указанное ультразвуковое исследование проводили однократно. В основной группе ультразвуковые исследования выполняли до начала специального лечения (хирургического, химиотерапии, лучевой терапии) по поводу онкологических заболеваний и в период его проведения. Окончательное заключение выносили после сопоставления полученных результатов с протоколом предыдущего ультразвукового исследования. Обнаружение нового тромба в ранее интактном сегменте системы нижней полой вены оценивали как риск тромбозмболии лёгочной артерии.

Результаты. В контрольной группе эмболоопасные тромбозы и тромбозфлебиты были выявлены у 6 пациентов. В основной группе до начала специального лечения острые эмболоопасные тромбозы и тромбозфлебиты были обнаружены у 5 пациентов, а в процессе специального лечения по поводу онкологического заболевания — у 27 больных. Во всех случаях выявления эмболоопасных тромбозов немедленно были предприняты целенаправленные — соответственно результатам ультразвукового исследования вен нижних конечностей и подвздошных вен — меры профилактики тромбозмболии лёгочной артерии. В контрольной группе в процессе проведения исследований, а также в основной группе (онкологические пациенты) до начала специального лечения и в период его проведения летальных случаев от тромбозмболии лёгочной артерии не было.

Вывод. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, подвздошных вен и нижней полой вены у онкологических больных до начала специального лечения по поводу онкологического заболевания и в период его проведения способствует правильному целенаправленному выбору мер профилактики тромбозмболии лёгочной артерии и значительно уменьшению детальности от неё.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, тромбозмболия лёгочной артерии, целенаправленная профилактика.

OPTIMIZATION OF PROPER DIAGNOSIS OF THROMBOSES ASSOCIATED WITH HIGH RISK OF EMBOLISM IN PATIENTS WITH NEOPLASMS I.A. Kamalov¹, I.R. Agliullin², M.G. Tukhbatullin². ¹Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, Russia, ²Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia. **Aim.** To optimize a proper diagnosis of thromboses associated with high risk of embolism and pulmonary embolism prevention in patients with neoplasms. **Methods.** Ultrasonography of veins of lower extremities, iliac veins and the distal part of inferior vena cava was performed in patients with and without neoplasms in a prospective study to detect thromboses associated with high risk of embolism and thrombophlebitis. Ultrasonography was performed once in control group subjects, and before and during specialized antineoplastic treatment (surgical, chemotherapy, radiotherapy) in patients of the main group, the results were compared. A detection of a new thrombus in previously intact venous segment of inferior vena cava system was assessed as a high risk for pulmonary embolism. **Results.** Thromboses associated with high risk of embolism and thrombophlebitis were found in 6 patients of control group, in 5 patients of the main group before and in 27 patients of the main group while at specialized antineoplastic treatment. Specific measures for pulmonary embolism prevention were taken immediately in all of the cases according to ultrasonography results after the detection of thromboses associated with high risk of embolism. No fatal cases of pulmonary embolism were registered both in main (before and while at treatment) and control groups. **Conclusion.** Ultrasonography of veins of lower extremities, iliac veins and the distal part of inferior vena cava in patients with neoplasms before the start of specialized antineoplastic treatment allows to optimize the choice of prevention measures for pulmonary embolism and thus significantly decreases mortality from pulmonary embolism. **Keywords:** neoplasms, tumors, pulmonary embolism, targeted prevention.

Тромбозмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) существенно увеличивает объём смертельных осложнений злокачественных новообразований. Риск венозного тромбоза и ТЭЛА наиболее высок у онкологических больных, получающих активное лечение по поводу злокачественного процесса. Показано, что наличие злокачественной опухоли сопровождается увеличением риска веноз-

ного тромбоза в 4 раза, а химиотерапия повышает этот риск более чем в 6 раз [5, 9]. Из всех пациентов с тромбозом глубоких вен и ТЭЛА доля онкологических больных составляет до 20%, из них около 13% получали химиотерапию [7]. При сочетании злокачественного заболевания с венозным тромбозом и/или ТЭЛА годовая летальность онкологических больных увеличивается в 3 раза [10]. У онкологических больных, перенёвших хирургическое лечение,

Таблица 1

Пациенты, умершие вследствие развития массивной тромбоэмболии лёгочной артерии в процессе проведения специального лечения по поводу онкологических заболеваний

Локализация патологического процесса	Количество умерших	Женщины	Мужчины	Средний возраст	Умерли после проведения радикального хирургического вмешательства	Умерли на этапе предоперационной подготовки и диагностики	Умерли в процессе проведения химиотерапии	Умерли в процессе проведения лучевой терапии
Лёгкие	14	—	14	66	11	—	1	2
Матка, яичники	9	9	—	61	5	—	4	—
Желудок	6	2	4	78	6	—	—	—
Прямая кишка	6	3	3	67	6	—	—	—
Билиопанкреатодуоденальная зона	4	2	2	63	3	1	—	—
Левая половина ободочной кишки	4	2	2	75	4	—	—	—
Пищевод	3	—	3	71	3	—	—	—
Желудок, кардия	3	—	3	79	2	1	—	—
Правая половина ободочной кишки	3	1	2	63	3	—	—	—
Молочная железа	3	3	—	62	3	—	—	—
Голова, шея	2	—	2	59	1	—	1	—
Вилочковая железа	2	1	1	59	2	—	—	—
Почки	2	1	1	73	2	—	—	—
Мочевой пузырь	2	—	2	60	2	—	—	—
Ректосигмоидное соединение	2	—	2	71	2	—	—	—
Лимфомы	2	1	1	57	1	—	1	—
Надпочечник	1	—	1	60	—	1	—	—
Предстательная железа	1	—	1	70	1	—	—	—
Мягкие ткани нижней конечности	1	—	1	52	1	—	—	—
Всего	70	25	45	66	58	3	7	2

риск фатальной ТЭЛА в 3 раза выше, чем у неонкологических пациентов, перенёвших подобные операции [4]. Кроме того, у онкологических больных венозный тромбоз и ТЭЛА рецидивируют в 3 раза чаще [8]. Источником ТЭЛА в 90% случаев становятся тромбы, локализованные в глубоких венах нижних конечностей, тазовых, почечных венах и нижней полой вене [1]. Известно, что риск тромбоза вен системы нижней полой вены и развития ТЭЛА выше уже в период установления диагноза злокачественного заболевания и значительно увеличивается после госпитализации онкологического больного в стационар [2, 3, 6]. Онкологические больные, получающие специальное лечение,

имеют ещё более высокий риск развития венозного тромбоза и ТЭЛА [5, 9]. В научной литературе широко освещена взаимосвязь развития венозной тромбоэмболии с новообразованиями поджелудочной железы, желудка, головного мозга, яичников, почки, лёгкого (без отдалённых метастазов и с их наличием) и лимфомами [7, 2].

Правильный и своевременный выбор мер профилактики ТЭЛА у онкологических больных может существенно улучшить прогноз и снизить смертность. Цель настоящего исследования — оптимизация диагностики эмболоопасных тромбозов и выбора мер целенаправленной профилактики ТЭЛА у онкологических больных.

Нижняя полая вена: _____

Левые подвздошные вены

Левая общая подвздошная вена (ОПВ): _____

Левая наружная подвздошная вена: _____

Правые подвздошные вены

Правая общая подвздошная вена (ОПВ): _____

Правая наружная подвздошная вена: _____

Левая нижняя конечность

Общая бедренная вена (ОБВ): _____

Поверхностная бедренная вена (ПБВ): _____

Глубокая бедренная вена (ГБВ): _____

Подколенная вена (ПКВ): _____

Передние большеберцовые вены (ПББВ): _____

Задние большеберцовые вены (ЗББВ): _____

Малоберцовые вены (МБВ): _____

Суральные вены: _____

Большая подкожная вена (БПВ): _____

Малая подкожная вена (МПВ): _____

Перфорантные вены (ПВ): _____

Правая нижняя конечность

Общая бедренная вена (ОБВ): _____

Поверхностная бедренная вена (ПБВ): _____

Глубокая бедренная вена (ГБВ): _____

Подколенная вена (ПКВ): _____

Передние большеберцовые вены (ПББВ): _____

Задние большеберцовые вены (ЗББВ): _____

Малоберцовые вены (МБВ): _____

Суральные вены: _____

Большая подкожная вена (БПВ): _____

Малая подкожная вена (МПВ): _____

Перфорантные вены (ПВ): _____

Заключение: _____

Рис. 1. Образец стандартного протокола ультразвукового исследования вен нижних конечностей, подвздошных вен, нижней полой вены.

Был проведён ретроспективный анализ медицинской документации 70 больных, умерших от массивной ТЭЛА в 2009–2012 гг. 58 пациентов умерли после радикальных хирургических вмешательств, 3 — в ходе диагностических мероприятий и предоперационной подготовки, 7 — во время проведения химиотерапии, 2 пациента — в процессе проведения лучевой терапии (табл. 1). Средний возраст умерших составил 66 лет (от 52 до 79). Среди умерших мужчин было 45, женщин 25. Во всех 70 случаях лечащими врачами были предприняты различные меры профилактики ТЭЛА: ранняя активация послеоперационных больных, правильное применение компрессионного трикотажа и т.д. В 64 (91%) случаях причинами ТЭЛА были тромбозы вен нижних конечностей и подвздошных вен, в оставшихся 6 случаях источники ТЭЛА точно не установлены. Согласно сведениям проанализированных медицинских карт 70 умерших, вены нижних конечностей в основном исследовали только визуально. Ультразвуковое исследование

(УЗИ) вен нижних конечностей проводили только в случае клинических признаков тромбоза и тромбофлебита (6 случаев). В протоколах нет системного описания состояния вен, описания проксимальной части тромботических масс (отсутствие или наличие флотации), не были обследованы подвздошные вены и нижняя полая вена. Вероятно, в связи с этим по отношению к данным пациентам не были предприняты адекватные меры профилактики ТЭЛА. Таким образом, всем 70 умершим профилактику ТЭЛА проводили без объективного детального исследования вен нижних конечностей и подвздошных вен: без учёта наличия или отсутствия тромбозов в них.

Было проведено проспективное изучение результатов УЗИ вен нижних конечностей, подвздошных вен и нижней полой вены у онкологических больных и пациентов, не имеющих онкологических заболеваний. Основную группу составили 246 больных с диагностированной онкологической патологией (Республиканский клинический

Распределение пациентов в контрольной и основной группах

	Контрольная группа	Основная группа
Количество пациентов:	250	246
в том числе женщин	118	110
в том числе мужчин	132	136
Средний возраст пациентов	69	68
Хронические заболевания вен нижних конечностей, подвздошных вен	26	31
Острый тромбоз и тромбофлебит вен нижних конечностей, подвздошных вен	6	32

онкологический диспансер, 2011–2012 гг.). В неё входили 110 женщин и 136 мужчин, средний возраст 68 лет (от 58 до 73). В контрольную группу были включены 250 пациентов, не имеющих онкологической патологии (Отделенческая больница станции Казань, 2010–2012 гг.). В эту группу вошли 118 (47%) женщин и 132 (53%) мужчин, средний возраст 69 лет (от 60 до 75). Для обеих групп пациенты были отобраны в случайном порядке (с использованием таблицы случайных чисел). Пациентам обеих групп проводили УЗИ вен нижних конечностей, подвздошных вен и нижней полой вены с целью выявления хронических заболеваний вен, эмболоопасных тромбозов и тромбофлебитов. Пациентам контрольной группы УЗИ проводили однократно. В основной группе УЗИ вен нижних конечностей, подвздошных вен и дистального отдела нижней полой вены выполняли до начала специального лечения (хирургического, химиотерапии, лучевой терапии) по поводу онкологических заболеваний и в период его проведения. При этом непосредственно до начала специального лечения УЗИ проводили однократно, а в период проведения терапии по поводу онкологических заболеваний со следующей последовательностью:

- на 2-й день после хирургической операции, а далее каждые 3–4 дня до выписки из стационара;

- на 2-й день после начала химиотерапии, затем каждые 3–4 дня до конца курса химиотерапии;

- на 2-й день после начала лучевой терапии, а далее каждые 3–4 дня до конца курса лучевой терапии.

В тех случаях, когда в период проведения специального лечения у пациентов были выявлены тромбозы, УЗИ вен нижних конечностей, подвздошных вен и дистального отдела нижней полой вены им выполняли ежедневно.

УЗИ проводили на ультразвуковых ска-

нерах «Logiq 7», «Logiq 9», «Vivid 3 Expert» (General Electric). Исследование вен нижних конечностей, подвздошных вен и нижней полой вены выполняли по стандартному протоколу (рис. 1). Окончательное заключение выносили только после сопоставления полученных результатов с протоколом предыдущего УЗИ. Обнаружение нового тромба в ранее интактном сегменте системы нижней полой вены расценивали как риск ТЭЛА.

Характеристика пациентов контрольной и основной групп в зависимости от результатов УЗИ вен нижних конечностей, подвздошных вен и нижней полой вены, а также возраста представлена в табл. 2.

В контрольной группе были диагностированы хронические заболевания вен нижних конечностей у 26 (10,4%) пациентов, из них: варикозная трансформация вен нижних конечностей с клапанной недостаточностью — у 10, хронические последствия перенесённых тромбозов (посттромботическая болезнь, хронический посттромбофлебитический рубец) вен нижних конечностей и подвздошных вен — у 9, сочетание варикозной трансформации и хронических последствий перенесённых тромбозов — у 7. Острый тромбоз и тромбофлебит в контрольной группе были выявлены у 5 (2%) пациентов, из них: тромбоз — у 4, тромбофлебит большой подкожной вены — у 2.

В основной группе хронические заболевания вен нижних конечностей отмечены у 31 (12,6%) пациента, из них: варикозная трансформация вен нижних конечностей с клапанной недостаточностью — у 8, хронические последствия перенесённых тромбозов (посттромботическая болезнь, хронический посттромбофлебитический рубец) вен нижних конечностей и подвздошных вен — у 14, сочетание варикозной трансформации и хронических последствий перенесённых тромбозов — у 9. Острые тромбозы и тромбофлебиты в основной группе до на-

Меры целенаправленной профилактики тромбоэмболии лёгочной артерии в контрольной и основной группах

	Контрольная группа	Основная группа
Количество пациентов	250	246
Эмболоопасный тромбоз и тромбоз флебит	6	32
Кроссэктомия	1	3
Парциальная окклюзия магистральных вен	2	7
Имплантация кава-фильтра	1	9
Перевязка вены выше эмбологенно опасного тромба	—	8
Консервативное ведение под динамическими контрольными ультразвуковыми исследованиями вен	2	5

чала специального лечения были выявлены у 5 (2,0%) пациентов, из них: тромбоз суральных вен, подколенной вены и дистального отдела поверхностной бедренной вены — у 4, тромбоз флебит проксимального отдела большой подкожной вены — у 1. В основной группе в процессе специального лечения по поводу онкологического заболевания острый тромбоз и тромбоз флебит диагностированы у 27 (11%) пациентов, из них: тромбоз суральных вен, подколенной вены, дистальной трети поверхностной бедренной вены — у 15 (в 3 случаях с флотацией проксимальной части тромботических масс), илеофemorальные тромбозы — у 9 (в 2 случаях с флотацией проксимальной части тромботических масс), тромбоз флебит большой подкожной вены с переходом тромботических масс на сафенофemorальное соустье — у 3.

Всего острые тромбозы, эмболоопасный тромбоз и тромбоз флебит в основной группе были зарегистрированы у 32 (13%) больных, в контрольной группе — у 6 (2,4%) пациентов. Во всех случаях выявления эмболоопасных тромбозов немедленно предпринимали соответствующие лечебно-профилактические мероприятия (табл. 3).

У онкологических больных частота тромбоза, тромбоз флебита вен нижних конечностей и подвздошных вен была выше (32 из 246, 13%), чем у пациентов без онкологической патологии (6 из 250, 2,4%, критерий Стьюдента $t=7,3$). Количество случаев острых тромбозов и тромбоз флебитов вен среди онкологических пациентов в процессе специального лечения существенно возросло: до лечения — 5 (2%), а в процессе лечения — 27 (11%) случаев, критерий Стьюдента $t=6,98$. В результате своевременной диагностики эмболоопасных тромбозов и целенаправленного выбора мер профилактики летальности от ТЭЛА в основной и контрольной группах (общее количество —

496 пациентов) не было.

Самыми частыми источниками ТЭЛА бывают тромбозы вен нижних конечностей и подвздошных вен. При этом острые, недавно сформировавшиеся тромбозы представляют наиболее высокий риск отрыва тромба с ТЭЛА. В связи с этим особое значение имеет определение давности тромбоза, что сложно сделать, опираясь только на эхографическую картину.

В нашем исследовании остаточные явления предшествующих эпизодов тромбозов глубоких вен в значительной степени затрудняли УЗИ, поскольку хронические утолщения венозной стенки часто симулировали острый тромбоз, и в ряде случаев невозможно было дифференцировать хронические посттромбозфлебитические изменения и свежие тромбы. Наиболее достоверный факт, подтверждающий свежий тромбоз, — появление тромба в ранее интактных сегментах венозной системы. В свете этого принципиально важно составление подробного протокола УЗИ вен нижних конечностей у онкологических больных при каждом исследовании. Существенное значение имеет постоянный объективный инструментальный контроль за персистирующим тромбозом, хроническими последствиями перенесённого тромбоза вен нижних конечностей, подвздошных вен, а также профилактика рецидивирования тромбоза в них.

Не представляется возможным только на основании клинических признаков установить наличие тромбозов в системе нижней полой вены. При неокклюзирующем тромбозе венозная гемодинамика существенно не страдает, поэтому часто пациенты с неокклюзирующим тромбозом специфических жалоб не предъявляют, а клинические проявления такого тромбоза бывают незначительными. Эмболоопасные тромбы в ряде случаев обнаруживались случайно в ходе

проведения запланированного УЗИ вен нижних конечностей и подвздошных вен.

Поскольку неокклюзирующие эмболоопасные тромбозы вен нижних конечностей и подвздошных вен часто протекают бессимптомно, в части случаев их можно обнаружить только при инструментальных исследованиях. Мы полагаем, что показания для проведения УЗИ вен нижних конечностей, подвздошных вен и нижней полой вены (в рамках профилактики ТЭЛА) должны быть очень широкими. Эти исследования необходимо проводить всем онкологическим пациентам (вне зависимости от наличия или отсутствия у них заболеваний вен) до начала специального лечения и в период его проведения.

ВЫВОДЫ

1. В большинстве случаев тромбоз эмболии лёгочной артерии развивается вследствие миграции тромбов из вен нижних конечностей и подвздошных вен. Количество случаев острых эмболоопасных тромбозов и тромбофлебитов вен нижних конечностей и подвздошных вен среди онкологических больных в процессе специального лечения существенно возрастает.

2. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, подвздошных вен и дистального отдела нижней полой вены у онкологических больных до начала специального лечения и повторные исследования в динамике в период терапии со сравнительным анализом данных позволяют более точно диагностировать эмболоопасные тромбозы.

3. Своевременная ультразвуковая диагностика эмболоопасных тромбозов вен

нижних конечностей и подвздошных вен способствует правильному целенаправленному выбору мер профилактики тромбоз эмболии лёгочной артерии и значительному уменьшению летальности от этой патологии среди онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболии // Флебология. — 2010. — №1. — С. 1-37.
2. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S. et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis // JAMA. — 2005. — Vol. 293. — P. 715-722.
3. Chew H.K., Wun T., Harvey D. et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers // Arch. Intern. Med. — 2006. — Vol. 166. — P. 458-464.
4. Gallus A.S. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 78. — P. 126-132.
5. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 809-815.
6. Kroger K., Weiland D., Ose C. et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients // Ann. Oncol. — 2006. — Vol. 17. — P. 297-303.
7. Lyman H.G., Khorana A.A., Falanga A. et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25, N 34. — P. 5490-5505.
8. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // Blood. — 2002. — Vol. 100. — P. 3484-3488.
9. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 158. — P. 585-593.
10. Sorensen H.T., Mellekjaer L., Olsen J.H. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1846-1850.