

На правах рукописи

Димитриева Ольга Владимировна

**ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЯХ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук

Казань – 2023

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Научный руководитель:

Тарасова Лариса Владимировна – доктор медицинских наук, доцент

Оппоненты:

Кокорин Валентин Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии имени академика П.Е. Лукомского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Верейна Наталья Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «19» сентября 2023 года в 09.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49 и на сайте организации – <https://kazan-gmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук,
доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

Актуальность темы исследования

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) являются серьезной междисциплинарной проблемой и одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения (Драпкина О. М. и др., 2022; Бекатини Ч. И др., 2022; Явелов И.С. и др., 2021; Н. К. Вереина Н.К. и др., 2020; Roth G.A. et al., 2020). Наиболее грозным проявлением ВТЭО у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) является тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) (Васюк Ю.А. и др., 2021; Сомонова О.В. и др., 2021; Streiff M.V. et al., 2021; Wilks M.L. et al., 2020).

Стаз крови, обусловленный длительной иммобилизацией пациентов и сдавлением опухолью, сосудистое повреждение, обусловленное непосредственным прорастанием опухоли, установкой периферических катетеров и прямым воздействием цитостатиков, а также гиперкоагуляция, обусловленная продукцией раковыми клетками прокоагулянтных субстанций – все эти факторы приводят к развитию тромбоемболических осложнений у пациентов с ЗНО (Badireddy M. et al., 2023; Трондин Н.В., 2022; Королева И.А. и др., 2022; Власов Т.Д. и др., 2022; Nembrom A.A. et al., 2020).

Среди наиболее изученных лабораторных методов диагностики ТЭЛА у пациентов с ЗНО с точки зрения ее верификации является определение уровня Д-димера в сыворотке крови. Однако повышение Д-димера не всегда свидетельствует об активно протекающих процессах тромбообразования. Его повышение наблюдается у лиц пожилого возраста, в послеоперационном периоде, что делает целесообразным поиск новых специфичных биомаркеров риска (частоты развития) ТЭЛА у пациентов с ЗНО (Панченко Е. П. и др., 2021; Konstantinides S.V. et al., 2020). В связи с увеличением количества онкоассоциированной ТЭЛА в последние десятилетия, становится крайне необходимым изучение новых чувствительных биомаркеров (Kim A.S. et al., 2020). Среди активно изучаемых в последние годы биомаркеров риска тромбоза у пациентов с ЗНО выделяют растворимый Р-селектин (sP-селектин) (Riva N. et al., 2021).

Р-селектин представляет собой молекулу адгезии, которая экспрессируется тромбоцитами, эндотелиальными клетки, раковыми клетками. Высокая экспрессия Р-селектина активированными тромбоцитами делает его важным составным звеном в патогенезе тромбоза в целом, и тромбоза, ассоциированного с раком, в частности (Fuentes H.E. et al., 2016). Изучение чувствительности молекулы адгезии sP-селектина, как раннего лабораторного биомаркёра тромбоза, является актуальным и может помочь в решении проблемы скрининга и формирования групп риска по развитию ТЭЛА у пациентов с ЗНО.

Степень разработанности темы исследования

Совершенствование понимания специфики патофизиологических механизмов развития ТЭЛА привело к формированию факторов риска, складывающихся из особенностей самого пациента, характера злокачественного процесса, а также специфики терапевтических подходов

(Бекаттини Ч. И. др., 2022; Федоткина Ю.А. и др., 2022; Ройтман Е. В. и др., 2019).

Для стратификации риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ЗНО применяется шкала Khorana, принятая международными ассоциациями (ASCO, NCCN, ESMO, NICE) (Farge D. et al., 2022) и Российским клиническим обществом онкологов (RUSSCO). Однако шкала Khorana применяется только у пациентов с ЗНО перед началом курса химиотерапии и, согласно данной шкале, тромбопрофилактике подвергаются только пациенты высокого риска.

Пациенты с ЗНО со средним и низким риском развития ВТЭО (1-2 балла по шкале Khorana) в реальной клинической практике не получают антикоагулянтную терапию. Это делает непредсказуемым возникновение ВТЭО у данной категории пациентов и требует поиска дополнительных доступных и информативных маркеров, указывающих на скрытый протромбогенный статус. В качестве лабораторных маркеров, формирующих факторы риска и помогающих прогнозировать наступление тромботического события у больных с опухолевой патологией, принято считать показатели гемостаза: увеличение более 400 мг/мл концентрации фибриногена в сыворотке крови и повышение показателя Д-димера более 0,5 мкг/мл (Сомонова О.В. и др., 2022; Лобастов К.В. и др., 2019).

Совершенствование лабораторной медицины привело к разработке более информативных маркеров ТЭЛА - молекул адгезии (селектинов), специфичных для патогенеза ЗНО (Riva N. et al., 2021; Kim A.S. et al., 2020). Ожидаемым лидирующим преимуществом включения селектинов является возможность их раннего использования в качестве информативного прогнозного маркера у пациентов еще не вошедших в группу высокого риска по шкале Khorana (Mulder F. et al., 2019).

Расширение диагностической панели лабораторных биомаркеров вероятности развития ВТЭО у пациентов с ЗНО рассматривается научным сообществом как возможность довести прогнозную точность риска тромбоэмболических событий до 100%, уже на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи (Adelborg K. et al., 2021; Menapace L.A. et al., 2016).

Одним из новых плазменных биомаркеров, входящих в группу селектинов, способствующих усилению адгезии раковых клеток к эндотелию и активированным тромбоцитам в отдаленных органах, приводя к распространению метастазирования (Yao Y. et al., 2021; Sánchez-López V. et al., 2020; Pich A. et al., 2020), является sP-селектин. Доказано, что экспрессия sP-селектина повышается при различных типах рака, а его опосредованная адгезия занимает важную роль в процессе тромбообразования, воспаления, гемостаза и атеросклероза (Мальцева А. Н. и др., 2020; Riva N. et al., 2020; Mahajan A. et al., 2019).

Распространённость канцер-ассоциированной ТЭЛА крайне высока и требует от исследователей уточнения как факторов риска ее развития и клинико-диагностических особенностей течения ТЭЛА у больных с ЗНО, так и изучения информативности новых лабораторных биомаркеров (sP-селектина) с

целью оптимизации групп наиболее высокого риска развития ТЭЛА при ЗНО уже на амбулаторном этапе наблюдения за пациентами.

Цель исследования

Изучить клинико-лабораторные особенности и маркеры развития, течения и прогнозирования ТЭЛА у пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО.

Задачи исследования

1. Выявить факторы риска развития ТЭЛА у пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО.
2. Оценить информативность изолированных и сочетанных показателей Д-димера и sP-селектина при прогнозировании развития ТЭЛА у пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО.
3. Выявить клинико-диагностические особенности течения ТЭЛА у больных с ЗНО.
4. Проанализировать причины одногодичной летальности у пациентов с ЗНО, перенесших ТЭЛА.
5. Оценить значение sP-селектина как фактора риска летального исхода у пациентов с ЗНО, перенесших ТЭЛА.

Научная новизна результатов исследования

В ходе исследования определены пороговые значения Д-димера и sP-селектина, выше которых увеличивается частота развития ТЭЛА у больных ЗНО. При изолированном увеличении Д-димера ($>1,73$ мкг/мл, ОР 7,0) или sP-селектина ($>309,4$ нг/мл, ОР 2,22) частота развития ТЭЛА составляет 66,7% и 83,3% соответственно.

Впервые проведена оценка информативности сочетанных показателей Д-димера и sP-селектина при прогнозировании развития ТЭЛА у больных с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО. При сочетанном увеличении Д-димера $>1,73$ мкг/мл и sP-селектина $>309,4$ нг/мл, частота развития ТЭЛА составляет 95,1% (ОР 2,72).

В ходе работы определено, что при значении sP-селектина $\geq 456,0$ нг/мл вероятность одногодичной летальности пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО составляет 84,0% (ОР 2,09).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования свидетельствуют, что среди пациентов с ЗНО, не вошедших в категорию высокого риска ВТЭО по шкале Khorana, необходимо проводить скрининг наиболее значимых клинических факторов риска развития ТЭЛА: возраст, наличие в анамнезе тромботических событий, ишемической болезни сердца и повышение уровня СРБ в сыворотке крови.

Полученные результаты помогли определить группу пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО, имеющих наибольший риск развития ТЭЛА. В нее вошли пациенты старше 64 лет, перенесшие в прошлом

тромботические явления, страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС) и с показателем СРБ в сыворотке крови выше 13 мг/л.

Исследование продемонстрировало, что наиболее информативными и прогностически значимыми лабораторными маркерами вероятности развития ТЭЛА оказались Д-димер и sP-селектин. Сочетанное повышение данных биомаркёров выше пороговых значений (Д-димера >1,73 мкг/мл и sP-селектина >309,4 нг/мл) приводит к увеличению частоты развития ТЭЛА у пациентов с ЗНО с чувствительностью до 95,1% (ОР 2,72), а при значении sP-селектина \geq 456,0 нг/мл вероятность одногодичной летальности пациентов с ЗНО достигает 84,0% (ОР 2,09).

Представленные данные позволят расширить показания к антикоагулянтной терапии у пациентов с умеренным риском рак-ассоциированных ВТЭО по шкале Khorana.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ЗНО, ИБС, старше 64 лет, перенесшие ранее тромбозоэмболические события, составляют группу повышенного риска по развитию канцер-ассоциированной ТЭЛА.

2. Лабораторными показателями, позволяющими с высокой чувствительностью и специфичностью оценивать вероятность развития ТЭЛА у пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО, явились Д-димер и sP-селектин. При изолированном увеличении Д-димера более 1,73 мкг/мл или sP-селектина более 309,4 нг/мл, частота развития ТЭЛА составляет 66,7% и 83,3% соответственно. При сочетанном увеличении обоих показателей выше пороговых значений частота развития ТЭЛА достигает 95,1%.

3. Клинически ТЭЛА при ЗНО по сравнению с ТЭЛА без ЗНО протекает бессимптомно (отсутствие жалоб, одностороннее поражение ветвей легочной артерии, меньшие цифры систолического давления в легочной артерии (СДЛА), при этом прогноз выживаемости в течение 1 года после эпизода тромбозоэмболии хуже у пациентов с ЗНО.

4. Причинами летальных исходов среди пациентов с ЗНО, как перенесших, так и не перенесших ТЭЛА, являются прогрессирование ЗНО и сердечно-сосудистые события. Вероятность смерти от ССЗ у пациентов в группе ЗНО+ТЭЛА была достоверно выше, чем у пациентов с ЗНО без тромбозоэмболических осложнений: 60,2% против 23,2%, $p=0,043$.

5. При увеличении уровня sP-селектина выше 456 нг/мл вероятность смерти среди пациентов с ЗНО, перенесших ТЭЛА в течение 1 года, составляет 84%, при уровне sP-селектина \leq 456 нг/мл вероятность смерти снижается более чем в 2 раза и составляет 40,2%.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации используются в учебном процессе кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». Результаты, полученные в ходе работы, применяются при обследовании пациентов в БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава

Чувашии и АУ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Чувашии.

Степень достоверности полученных результатов

Исследование проводили в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном количестве наблюдений, применении современной аппаратуры и методов статистической обработки материала с использованием актуального программного обеспечения.

Апробация результатов исследования

Основные положения и итоги исследования докладывались на международных и всероссийских научно-практических конференциях: Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова» и 90-летию со дня рождения профессора В. Н. Саперова «Во имя здоровья нации» в рамках секция молодых ученых (Чебоксары, 2021); Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2021» (Санкт-Петербург, 2021); VI съезде терапевтов Приволжского федерального округа (Чебоксары, 2022), V Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Санкт-Петербург, 2022); XVII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2022).

Личное участие автора

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора на всех этапах проведенного исследования. Личное участие автора заключалось в анализе обзора литературы, разработке идеи, оформлении гранта, постановке цели и задач, выборе методов исследования, клиническом обследовании пациентов с последующей интерпретацией полученных данных, их статистической обработкой. Все мероприятия по анализу и оценке результатов, формулировке выводов и рекомендаций осуществлялись лично диссертантом. Автором самостоятельно подготовлены результаты исследования в печатных материалах, постерных и устных докладах.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 5 статей в рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Материал диссертации изложен на 120 страницах машинописного текста. Работа оформлена в традиционном стиле и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы результатов

работы, обсуждение результатов, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, библиографический список. Работа включает в себя 14 таблиц, иллюстрирована 15 рисунками. Список литературы включает 279 источников, из них 49 отечественных и 230 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова» с 2019 по 2023 гг. при грантовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований проект №20-315-90103. Проведенная работа являлась открытым когортным контролируемым проспективным клиническим исследованием и включала несколько этапов.

I этап. Проведён ретроспективный анализ 560 амбулаторных карт пациентов, проходящих обследование и лечение в АУ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Чувашии с диагнозом ЗНО различных локализаций с 2019 по 2021 годы.

Для включения в исследование проведен отбор пациентов на основе следующих критериев: амбулаторные пациенты, не получавшие ранее противоопухолевой терапии, возраст больных от 18 лет, дееспособность, наличие верифицированного диагноза ЗНО, 1-2 балла по шкале Khorana, подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование стали: <1 и ≥ 3 баллов по шкале Khorana, рак *in situ*, наличие установленных ранее отдаленных метастазов, заболевания крови (лейкозы, лимфомы), беременность и лактация, декомпенсированная артериальная гипертензия, сахарный диабет 1 и 2 типов, васкулиты, ревматические заболевания и иные заболевания, требующие приема ГКС и иммуносупрессоров, декомпенсированная коморбидная патология, фибрилляция предсердий, острое тромботическое событие в течение 3 месяцев до исследования (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ТЭЛА, тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, артериальные и венозные тромбозы других локализаций), прием антикоагулянтной терапии в течение 3 месяцев до исследования; исходная патология системы гемостаза, диагностированный геморрагический синдром, наследственные мутации генов гемостаза, острая респираторная вирусная инфекция, в том числе новая коронавирусная инфекция – COVID-19.

В ходе процедуры отбора была сформирована группа наблюдения – группа N ($n=395$) с активным раком.

II этап. Всем пациентам из группы N был выполнен сбор и анализ жалоб, анамнез заболевания, объективный осмотр, проведены лабораторные исследования (общий, биохимический анализы крови (ОАК, БАК), липидограмма, скорость клубочковой фильтрации, концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови, коагулограмма, уровень Д-димера и

уровень sP-селектина в плазме крови), инструментальные исследования (электрокардиограмма, эхокардиография сердца (ЭхоКГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) вен нижних конечностей, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением (МСКТ ОГК с КУ).

III этап. В течение 12 месяцев пациентов из группы N (n=395) наблюдали, согласно практическим рекомендациям по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, 2020 год (Сомонова О.В. и др., 2020).

Верификация ТЭЛА проводилась согласно Клиническим рекомендациям «Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)» (Андряшкин А.В. и др., 2015) и Европейским клиническим рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанным в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS) (Konstantinides S.V. et al., 2019).

В ходе наблюдения у 94 (23,8%) пациентов в течение 12 месяцев развилась клиника ТЭЛА, которая была подтверждена методом МСКТ ОГК с КУ с последующей госпитализацией пациентов в БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашии.

Среди оставшихся пациентов из группы наблюдения (301 человек) в конце 12-месячного периода наблюдения проведена МСКТ ОГК с КУ, выявлено 28 случаев бессимптомного течения ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии.

Из пациентов ЗНО с симптомной и бессимптомной ТЭЛА (122 человека) была сформирована опытная группа (группа О; n=122).

Остальным 273 пациентам были присвоены порядковые номера и проведена статистическая обработка посредством методики псевдорандомизации, в ходе чего сформирована группа сопоставимая по численности с группой О, получившая название контрольной группы – группа К (n=151).

IV этап. Проведена сравнительная оценка клинико-диагностических показателей, используемых на II этапе исследования в группах О и К, определены факторы риска развития ТЭЛА у пациентов с ЗНО промежуточного риска ВТЭО, оценена прогностическая значимость Д-димера и sP-селектина в развитии ТЭЛА у больных с ЗНО.

V этап. Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных особенностей ТЭЛА у пациентов с ЗНО и без ЗНО.

Для проведения сравнения особенностей течения ТЭЛА у пациентов с ЗНО и без ЗНО проведен набор группы сравнения (группа С) в количестве 60 человек в течение 12 месяцев (2022 год) среди больных стационарных отделений БУ «РКД» Минздрава Чувашии с диагнозом ТЭЛА без ЗНО. Критериями включения в группу С стали пациенты в возрасте от 18 лет, наличие верифицированной ТЭЛА в 2022 году, дееспособность, подписанное

информированное добровольное согласие на участие в исследованиях. Схематичное изображение дизайна исследования представлено на рисунке 1.

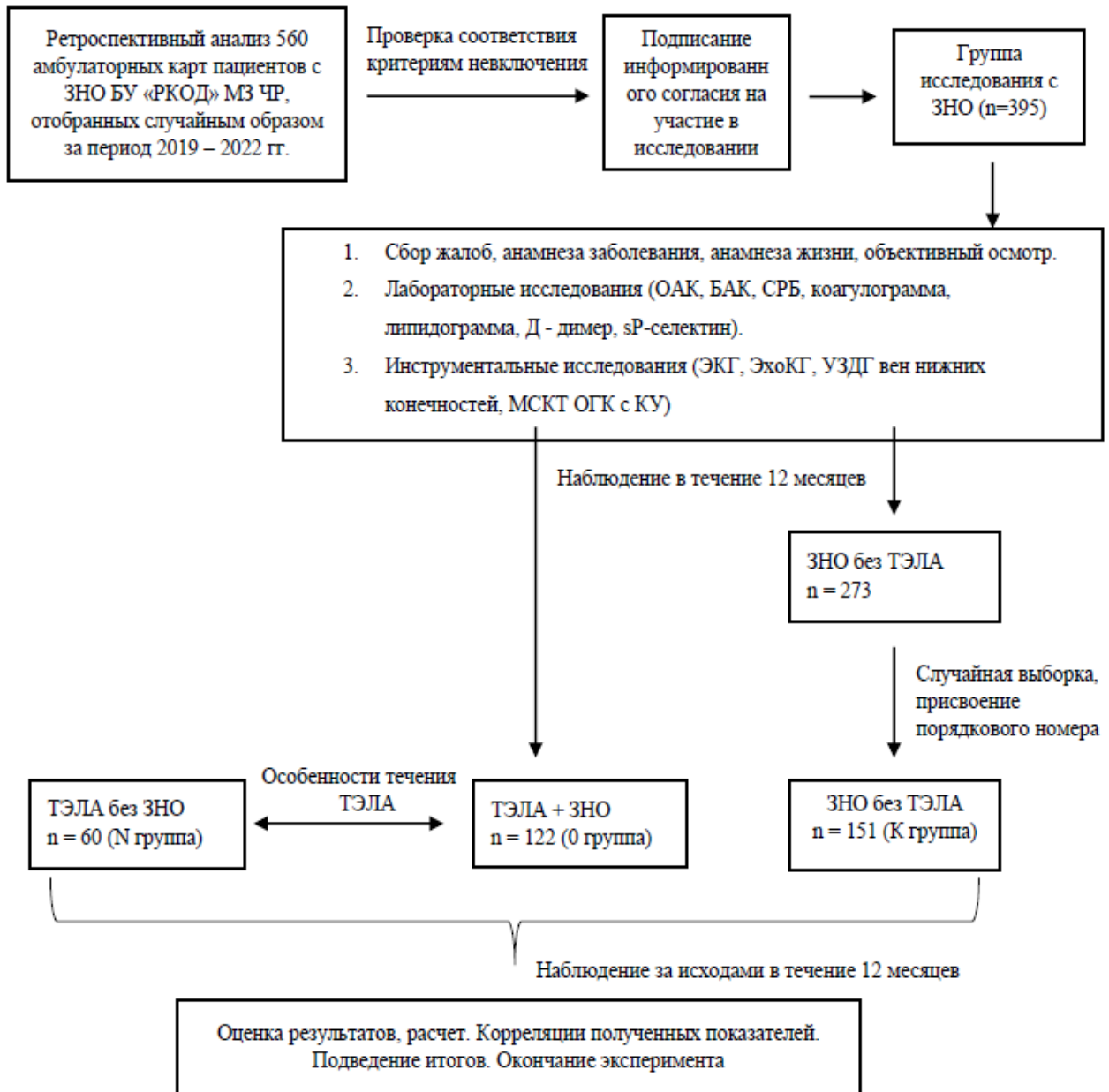


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В дальнейшем, проведен анализ особенностей течения ТЭЛА, а также оценка выживаемости и причин летальных исходов у пациентов с ЗНО, перенесших ТЭЛА. Все пациенты группы ЗНО, перенесшие ТЭЛА в течение года находились на антикоагулянтной терапии и получали химиотерапевтическое лечение препаратами платины.

Исследование выполнено на пациентах, добровольно согласившихся на проведение исследования и давших согласие на использование полученных в ходе исследования результатов для анализа, статистической обработки и

написания диссертационной работы. Исследование одобрено независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова».

Итоговое количество пациентов, прошедших отбор и подписавших согласие на участие в эксперименте – 333 человека (122 пациента с ТЭЛА на фоне ЗНО, 151 пациент с ЗНО и 60 пациентов с ТЭЛА) приведено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пола пациентов в группах исследования

Группы	мужчины	женщины	Всего
ЗНО	89 (49,2%)	92 (50,8%)	151
ЗНО+ТЭЛА	56 (45,9%)	66 (54,1%)	122
ТЭЛА	32 (53,3%)	28 (46,7%)	60
Всего	177	156	333

При сравнении гендерной принадлежности пациентов к группам исследования не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,726$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Возрастной диапазон исследуемых варьировал в пределах от 29 до 86 лет (Me– 64 года) (таблица 2).

Таблица 2 – Анализ среднего возраста в группах пациентов с ТЭЛА, ЗНО и с ТЭЛА при ЗНО

Группы	Возраст (лет)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
ТЭЛА+ЗНО	ТЭЛА+ЗНО	67,00	61,00 – 73,00	< 0,001*
ТЭЛА	ТЭЛА	63,50	60,00 – 70,00	p ЗНО – ТЭЛА+ЗНО
ЗНО	ЗНО	61,00	54,00 – 69,00	

* Здесь и далее: – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Учитывая, что целью исследования было изучение клинико-лабораторных особенностей и маркеров развития, течения и прогнозирования ТЭЛА у пациентов с ЗНО из группы умеренного риска по шкале Khorana в группы наблюдения вошли пациенты с наиболее распространенными локализациями опухолевого процесса (молочная железа, яичники, легкое). Применение шкалы Khorana делает однородным изучаемый контингент пациентов с ЗНО независимо от пораженного ЗНО органа.

Для формирования однородных групп наблюдения также были отобраны пациенты с ЗНО, имеющие сопоставимое количество сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и перенесенных тромбоэмболических событий в анамнезе. Сопоставимые по всем указанным характеристикам пациенты вошли в 2 группы наблюдения (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика пациентов в группе наблюдения

Категория	Группа О (ТЭЛА+ЗНО)	Группа К (ЗНО)
Все пациенты	122 (100)	151 (100)
Первичная локализация опухоли		
Молочная железа	30 (24,6)	39 (25,8)
Яичники	32(26,3)	35 (23,2)
Легкое	60 (49,2)	77 (51,0)
Факторы риска		
Тромбоэмболические события в анамнезе	5 (4,1)	2 (1,3)
Курение	7 (5,7)	11 (7,3)
Сопутствующие заболевания		
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	24 (19,6)	48 (31,8)
Гипертоническая болезнь с компенсированными цифрами АД	93 (76,2)	100 (66,2)
ИБС умеренного функционального класса	45 (36,9)	21 (13,9)
ХСН с сохранённой фракцией выброса без декомпенсации	55 (45,0)	33 (21,8)
Заболевание почек с умеренным поражением почечной функции	6 (4,9)	14 (9,3)
Хроническое заболевание легких без дыхательной недостаточности	18 (14,7)	31 (20,5)

Для определения особенностей течения ТЭЛА сформирована группа пациентов с ТЭЛА, имеющих сопоставимое количество сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и перенесенных тромбоэмболических событий в анамнезе. Сопоставимые по всем указанным характеристикам пациенты вошли в группу С. В группе С атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) наблюдался у 26 пациентов (43,3%), гипертоническая болезнь с компенсированными цифрами артериального давления (АД) – 60 (100%), ИБС умеренного функционального класса – 16 (26,6%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохранённой фракцией выброса без декомпенсации – 21 (35%) тромбоэмболические события в анамнезе – 2 (3,3%), заболевание почек с умеренным поражением почечной функции – 11 (18,3%), хроническое заболевание легких без дыхательной недостаточности – 12 (20%), курильщиками являлись – 2 пациента (3,3%).

Статистическая обработка результатов

Проведен статистический анализ полученных результатов, для этого была создана база данных с использованием программ STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., США), MedCalc 19.0 (MedCalc Software Ltd., Бельгия), Microsoft Office Excel 2016, StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались при помощи средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений, границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении среднего возраста (Me) пациентов трёх групп: 1 – ТЭЛА + ЗНО, 2 – ТЭЛА, 3 – ЗНО, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Краскела-Уоллиса). В группе пациентов с ЗНО, осложненным ТЭЛА, возраст был значимо выше, что отражает устойчивую тенденцию склонности к гиперкоагуляции, растущую с возрастом. При помощи ROC-анализа было установлено пороговое значение возраста пациентов с ЗНО, осложнённым ТЭЛА. Данное значение расценивается как фактор риска ТЭЛА при ЗНО и равно 64 годам с чувствительностью 65,57% и специфичностью 66,79% (рисунок 2).

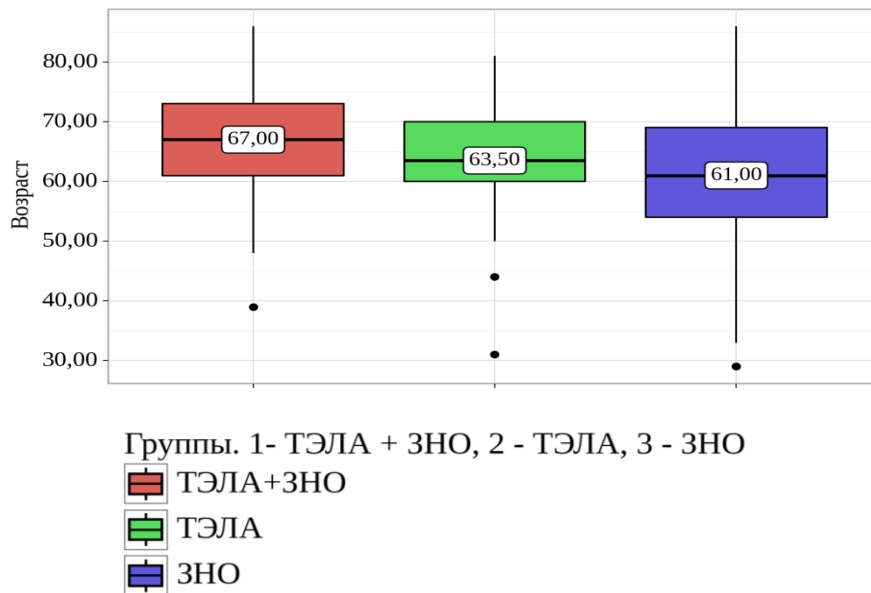


Рисунок 2 – Анализ среднего возраста в группах пациентов с ТЭЛА, ЗНО и с ТЭЛА при ЗНО

Предрасположенность к тромбообразованию была отмечена в анамнезе пациентов в группе ТЭЛА при ЗНО. Так, тромбозы значительно чаще встречались в анамнезе у пациентов опытной группы (О) (таблица 4).

Таблица 4 – Анализ наличия тромбозов в анамнезе в группах пациентов с ТЭЛА, ЗНО и с ТЭЛА при ЗНО

Показатель	Категории	Группы. 1- ТЭЛА + ЗНО, 2 – ТЭЛА, 3 – ЗНО			p
		ТЭЛА+ЗНО	ТЭЛА	ЗНО	
Тромбозы в анамнезе	нет	83 (68,0)	19 (63,3)	113 (97,4)	$<0,001^*$ $p_{ТЭЛА+ЗНО - ЗНО} < 0,001$; $p_{ТЭЛА - ЗНО} < 0,001$
	венозные	17 (13,9)	2 (6,7)	0 (0,0)	
	артериальные	15 (12,3)	5 (16,7)	3 (2,6)	
	оба	7 (5,7)	4 (13,3)	0 (0,0)	

При сравнении наличия тромбозов в анамнезе в группах пациентов с ТЭЛА, ЗНО и с ТЭЛА при ЗНО, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), 32% пациентов с ТЭЛА на фоне ЗНО имели тромбозы в анамнезе.

Наличие ИБС также было идентифицировано как фактор риска ТЭЛА при ЗНО в настоящем исследовании. Пациенты с ИБС, независимо от характеристик патологии, значительно чаще имели диагноз «ТЭЛА» на фоне ЗНО (рисунок 3).

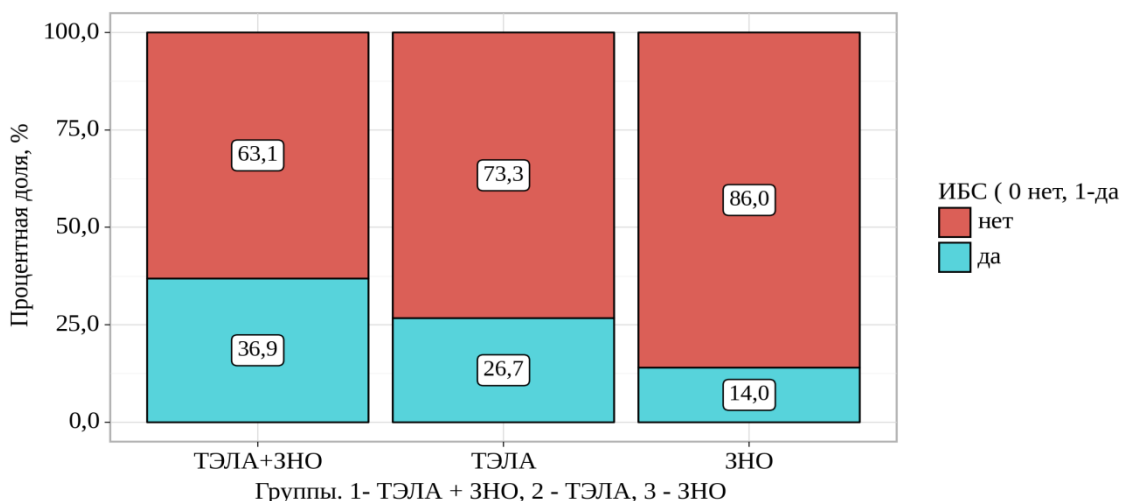


Рисунок 3 – Анализ наличия ИБС в группах пациентов с ТЭЛА, ЗНО и с ТЭЛА при ЗНО

Согласно наблюдениям, в настоящем исследовании ИБС в анамнезе, как фактор риска ТЭЛА при ЗНО, имели 36,9% пациентов. Пороговое значение показателя СРБ в точке cut-off составило 13 нг/мл. Чувствительность и специфичность модели составили 84,4% и 76,7%, соответственно (рисунок 4). В группе с высоким уровнем СРБ (>13 мг/л) было 94,9% случаев ТЭЛА, с уровнем ≤ 13 мг/л – 62,1%, $\chi^2 < 0,001$. ОР 0,67 (ДИ 0,27-1,64).

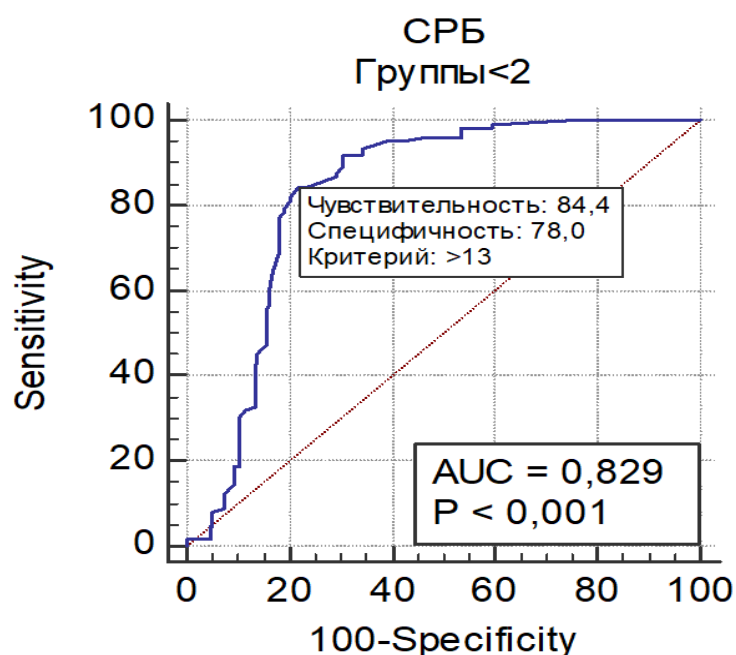


Рисунок 4 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений СРБ

В ходе исследования обнаружено повышение в группе О (ТЭЛА на фоне ЗНО) следующих показателей: Д-димера, Р-селектина. Для оценки диагностической значимости этих признаков применен метод анализа ROC-кривых. Пороговое значение Д-димера в точке cut-off составило 1,73 мкг/мл.

Чувствительность и специфичность модели составили 93,4% и 78,6% соответственно (рисунок 5).

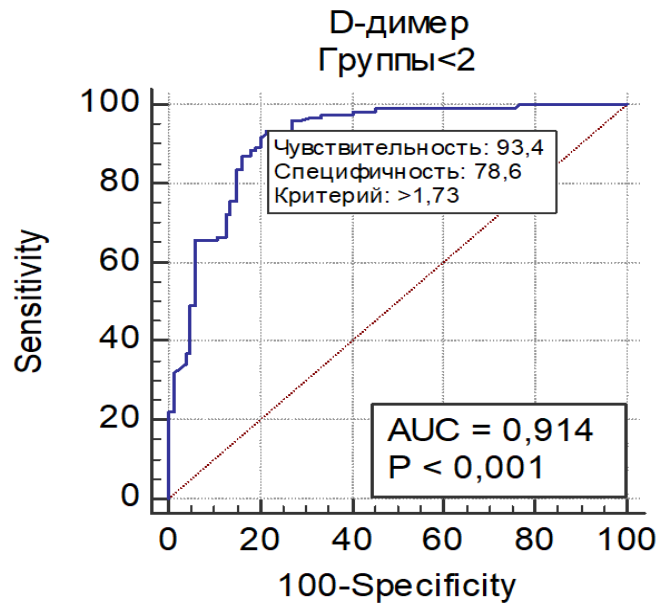


Рисунок 5 – Чувствительность и специфичность модели развития ТЭЛА по ROC-анализу в зависимости от пороговых значений Д-димера

Проведение ROC-анализа позволило определить пороговые значения для Д-димера $>1,73$ мкг/мл, позволяющие с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью (93,4% и 78,6% соответственно) оценивать вероятность (частоту развития) ТЭЛА при ЗНО. В группе с высоким Д-димером ($>1,73$ мкг/мл) ТЭЛА развивалась в 66,7% случаев, с уровнем $\leq 1,73$ мкг/мл – 12,5%, $p \times 2 < 0,001$. ОР 1,5 (ДИ 0,40-5,78).

Для оценки прогностической значимости инновационного биомаркёра клеточной адгезии sP-селектина в определении частоты развития ТЭЛА у пациентов с ЗНО изучена концентрация sP-селектина у пациентов в опытной и контрольной группах на этапе начала исследования. При оценке связи уровня sP-селектина и риска ТЭЛА у пациентов с ЗНО, была установлена высокой тесноты прямая связь (рисунок 6).

Проведение ROC-анализа позволило определить пороговые значения для Р-селектина $>309,4$ нг/мл, позволяющие оценивать частоту развития ТЭЛА при ЗНО (чувствительность и специфичность модели 63,1% и 86,1% соответственно).

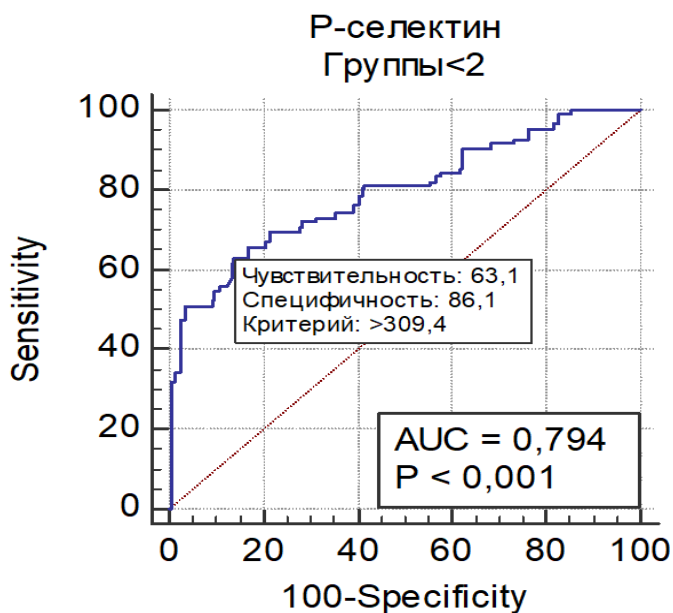


Рисунок 6 – Чувствительность и специфичность модели развития ТЭЛА по ROC-анализу в зависимости от пороговых значений sP-селектина.

В группе с высоким Р-селектином ($>309,4$ нг/мл) было 83,3% случаев ТЭЛА, с уровнем $\leq 309,4$ нг/мл – 37,5%, $p \times 2 < 0,001$. ОР 1,17 (ДИ 0,73-1,87). Как видим, прогностическое значение Р-селектина оказалось ниже, чем у Д-димера. Так как эти показатели отражают различные процессы (адгезию и тромбогенность), представляло интерес изучить прогностическое значение комбинации обоих положительных показателей. Частота ТЭЛА при показателях Р-селектина и Д-димера ниже пороговых значений составила 12,1%; частота ТЭЛА при изолированном увеличении Д-димера ($>1,73$ мкг/мл, ОР 7,0) или sP-селектина ($>309,4$ нг/мл, ОР 2,22) составляет 66,7% и 83,3% соответственно; частота развития ТЭЛА при показателях Р-селектина и Д-димера выше пороговых значений составляет 95,1%, $p \times 2 < 0,001$. ОР развития ТЭЛА при 2 положительных показателях составил 2,72 (ДИ 2,14-3,46).

При увеличении только одного Д-димера частота тромбоза составляет 66,7%, что делает предпочтительным одновременное использование Р-селектина и Д-димера.

В ходе анализа оказалось, что возникновение ТЭЛА в группе О (пациенты с ЗНО) фиксируется с самого момента диагностики ЗНО. Так, в срок до 3-х месяцев наблюдения произошло 58,2% от всех эпизодов ТЭЛА. В момент диагностики ТЭЛА при ЗНО у 41,8% пациентов были зафиксированы периферические тромбозы, 65,6% из которых ТГВ был двусторонним. При анализе данных МСКТ ОГК с КУ у пациентов с подтвержденной ТЭЛА установлено, что двустороннее поражение ветвей ЛА у пациентов с ЗНО встречается лишь в 58,5% случаев, а в группе на фоне преходящих причин в 86,7% случаев ($p < 0,001$).

По данным сравнительного анализа СДЛА в группе ТЭЛА на фоне ЗНО ниже ($37,7 \pm 14,52$ мм рт. ст.), чем в группе ТЭЛА на фоне преходящих причин ($46,8 \pm 16,75$ мм рт. ст.) ($p = 0,04$).

Все вышеперечисленные результаты могут говорить о менее массивном поражении легочного русла у пациентов с ЗНО.

Длительность госпитализации в обеих группах была сопоставима (группе О $13 \pm 5,3$ дней, в группе С $13 \pm 3,9$ дней ($p=0,8$)).

В группе О достоверно чаще встречался атеросклероз брахиоцефальных артерий ($p < 0,001$) и чаще наблюдался летальный исход от всех причин в течение 12 месяцев наблюдения после ТЭЛА ($p < 0,001$).

При сравнении летальных исходов у пациентов с ЗНО установлено, что при эпизоде ТЭЛА на фоне ЗНО смерть в течение года наступает в 24,6% случаев, у пациентов с ЗНО без ТЭЛА в 15,1%. ОР 1,82 (ДИ 1,54-2,15).

Основными причинами смертности у пациентов с ЗНО, перенесших ТЭЛА, стали: 1 – ЗНО, 2 – острый инфаркт миокарда (ОИМ), 3 – острая сердечная недостаточность (ОСН), 4 – рецидив ТЭЛА 5 – ОНМК (таблица 5).

Таблица 5 – Процентное отношение пациентов в каждой группе относительно причин смертности

Группы (n=273)	жив	ЗНО	ОНМК	ОСН	повторная ТЭЛА	Всего %
ЗНО	84,9	11,6	0	3,5	0	100
ЗНО+ТЭЛА	75,4	9,8	0,8	7,4	6,6	100

Причинами летальности в группе пациентов с ЗНО стали: прогрессирование ЗНО – 76,8%, сердечно-сосудистые события – 23,2%. В группе ЗНО+ТЭЛА прогрессирование ЗНО – 39,8%, сердечно-сосудистые события – 60,2%. Полученные результаты демонстрируют, что вероятность смерти от ССЗ при ЗНО+ТЭЛА выше, чем у пациентов с ЗНО без ТЭЛА: 60,2%, против 23,2%, $p \times 2 = 0,043$.

В отношении выживаемости пациентов с ТЭЛА на фоне ЗНО и без ЗНО установлено, что в течение 1 года наблюдения выживаемость ожидаемо ниже в группе ТЭЛА на фоне ЗНО, чем в группе ТЭЛА ($p < 0,001$), что связано с прогрессированием онкологического процесса.

В ходе проведения анализа зависимости смерти от всех причин от уровня sP-селектина продемонстрировано, что увеличению уровня sP-селектина выше 456 нг/мл в группе ЗНО+ТЭЛА смертность составляет – 84%, при уровне sP-селектина ≤ 456 нг/мл смертность составляет 40,2%. ОР 2,09 (ДИ 1,72-2,54). Чувствительность модели составляет 84,0%, специфичность – 59,8% (рисунок 7).

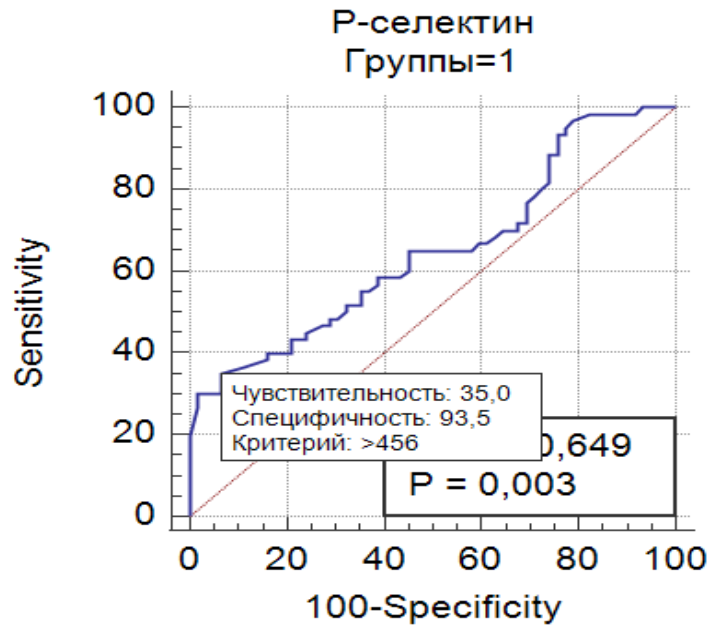


Рисунок 7 – Чувствительность и специфичность модели смертности от ТЭЛА при ЗНО по ROC-анализу в зависимости от пороговых значений sP-селектина

Следовательно, sP-селектина при ЗНО является маркером не только ТЭЛА, но и смерти от всех причин в течение 1 года с момента начала наблюдения за пациентами с ЗНО.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ЗНО из группы умеренного риска по шкале Khorana факторами, способствующими развитию ТЭЛА, являются возраст пациентов старше 64 лет, наличие тромбоза в анамнезе, ишемической болезни сердца и уровня СРБ >13 мг/л ($p < 0,05$).

2. Пороговыми значениями, позволяющими с высокой чувствительностью и специфичностью оценивать частоту развития ТЭЛА у пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО, явились показатель Д-димера >1,73 мкг/мл (ОР 7,0) и sP-селектина >309,4 нг/мл (ОР 2,22). При значениях Д-димера и sP-селектина ниже указанных значений частота развития ТЭЛА составляет 12,1%. При изолированном увеличении Д-димера или sP-селектина выше пороговых значений частота развития ТЭЛА составляет 66,7% и 83,3% соответственно. При сочетанном превышении порогового значения обоих показателей частота развития ТЭЛА увеличивается до 95,1% ($p \times 2 < 0,001$. ОР 2,72 (ДИ 2,14-3,46)).

3. К особенностям ТЭЛА на фоне ЗНО относится благоприятное клиническое течение (достоверно чаще наблюдается одностороннее поражение ветвей легочной артерии по данным КТ ($p < 0,001$), меньшие цифры СДЛА по данным ЭхоКГ ($p = 0,04$), стертая клиническая картина ТЭЛА (в 22,3% случаев)), но неблагоприятный прогноз выживаемости в течение 1 года после эпизода тромбоэмболии ($p < 0,001$) по сравнению с группой ТЭЛА без ЗНО.

4. Причинами летального исхода в группе пациентов с ЗНО, перенесших ТЭЛА, стали прогрессирование ЗНО (39,8%) и сердечно-сосудистые события (60,2%). Вероятность смерти от ССЗ у пациентов в группе ЗНО+ТЭЛА была выше, чем у пациентов с ЗНО без тромбоэмболических осложнений: 60,2% против 23,2%, $p \times 2 = 0,043$.

5. При увеличении уровня sP-селектина выше 456 нг/мл смертность среди пациентов с ЗНО, перенесших ТЭЛА, составляет 84%, при уровне sP-селектина ≤ 456 нг/мл вероятность смертности снижается более чем в 2 раза и составляет 40,2% (чувствительность модели составляет 84,0%, специфичность – 59,8%; ОР 2,09 (ДИ 1,72-2,54)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью формирования групп высокого риска развития ТЭЛА среди пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО как на стационарном, так и на амбулаторном этапах рекомендуется пользоваться доступными анамнестическими (возраст, наличие в анамнезе тромботических событий, ИБС) и лабораторными (повышение уровня СРБ) данными.

2. У пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО по шкале Khorana с наличием клинических факторов риска развития ТЭЛА рекомендуется комбинированное исследование маркеров активации системы гемостаза Д-димера и P-селектина. При изолированном увеличении Д-димера или sP-селектина выше пороговых значений частота развития ТЭЛА составляет 66,7% и 83,3% соответственно, а при сочетанном – 95,1%.

3. Эпизод бессимптомной ТЭЛА, обнаруженной у пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО необходимо расценивать как предиктор высокой смертности в течение года и показание для назначения антикоагулянтной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В будущем планируется изучение особенностей назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ЗНО из группы умеренного риска развития ВТЭО.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ

1. Гастродуоденальные риски при терапии новыми оральными антикоагулянтами и возможности их минимизации / Л. В. Тарасова, О. В. Димитриева, Е. И. Бусалаева // Медицинский алфавит. – 2020. – № 13. — С. 26-32.

2. Тромбоэмболия легочной артерии в реальной клинической практике / О.В. Димитриева, Е.И. Бусалаева, Н.П. Васильева [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. — 2020. – №4. — С. 17-26.

3. Тромбоэмболия легочной артерии как раннее проявление злокачественного новообразования поджелудочной железы / Л.В. Тарасова, О.В. Димитриева, Е.И. Бусалаева [и др.] // *Терапия*. – 2020. – № 6 (40). – С. 163-170.

4. Модели определения рисков канцер-ассоциированных тромбозов / Л.В. Тарасова, О.В. Димитриева, И.Ю. Долгов [и др.] // *Терапия*. – 2021. – № 7 (49). – С. 132-137.

5. Димитриева, О.В. Прогностическая роль биомаркеров тромбообразования в диагностике тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями / Л.В. Тарасова, О.В. Димитриева // *Терапия*. – 2022. – № 8 (60). – С. 54-61.

Публикации в других изданиях

1. Димитриева, О.В. Факторы риска скрытого рака у пациентов с венозной тромбоэмболией / О.В. Димитриева, Л.В. Тарасова // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93. – №2. Приложение. – С.58-59.

2. Dimitrieva O.V. Diagnostic features of patients with pulmonary embolism in the presens of a malignant neoplasms / OV. Dimitrieva, LV. Tarasova, JV. Tsyganova // *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. EFIM — 2021. – V8. – Sup1. – P. 63.

3. Тарасова, Л.В. Венозная тромбоэмболия как объективный повод проведения онкопоиска / Л.В. Тарасова, О.В. Димитриева // VIII Международный образовательный форум. «Российские дни сердца». Сборник тезисов. — Санкт-Петербург, 2021. – С.82.

4. Димитриева, О.В. Риски венозной тромбоэмболии у пациентки со злокачественным новообразованием яичников. / Л.В. Тарасова, О.В. Димитриева, А.Н. Дмитриева // Сборник: Во имя здоровья нации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» и 90-летию со дня рождения профессора Владимира Николаевича Саперова. — Чебоксары, 2020. — С.106-112.

5. Димитриева, О.В. Значение Р-селектина в диагностике тромбоэмболии легочной артерии / О.В. Димитриева, Л.В. Тарасова // Сборник: Во имя здоровья нации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» и 90-летию со дня рождения профессора Владимира Николаевича Саперова. — Чебоксары, 2020. — С.128-129.

6. Димитриева, О.В. Лабораторные факторы риска злокачественного новообразования у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / О.В. Димитриева, Л.В. Тарасова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2021. –Т. 20, № S1. – С. 25.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	—	артериальное давление
БАК	—	биохимический анализ крови
БЦА	—	брахицефальные артерии
ВТЭО	—	венозные тромбоэмболические осложнения
ЗНО	—	злокачественные новообразования
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
КТ	—	компьютерная томография
МСКТ ОГК с КУ	—	мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением
ОАК	—	общий анализ крови
ОСН	—	острая сердечная недостаточность
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
СДЛА	—	систолическое давление в легочной артерии
СРБ	—	С – реактивный белок
ССЗ	—	сердечно – сосудистые заболевания
ТГВ	—	тромбоз глубоких вен
ТЭ	—	тромбоэмболия
ТЭЛА	—	тромбоэмболия легочной артерии
УЗДГ	—	ультразвуковая доплерография
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ЭД	—	эндотелиальная дисфункция
ЭхоКГ	—	эхокардиография
sP-селектин	—	растворимый P-селектин
ASCO	—	Американское Общество Клинических Онкологов
ESC	—	Европейское общество кардиологов
ESMO	—	Европейское общество медицинской онкологии
NCCN	—	Национальное Онкологическое Объединение
NICE	—	Национальный институт здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании
RUSSCO	—	Российское общество клинической онкологии