

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОМАМИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

И.А. Камалов, И.Р. Сафин

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, злокачественные новообразования, идиопатические тромбозы, саркомы, тромбоэмболия легочной артерии

В настоящем исследовании проанализированы результаты обследования 179 пациентов, проведенных с целью выявления у них злокачественных новообразований в условиях Республиканского клинического онкологического диспансера. Всем пациентам проводились ультразвуковые исследования нижней полой вены, подвздошных вен, вен нижних конечностей. Среди пациентов с саркомами костей и мягких тканей число пациентов с венозными тромбозами было достоверно больше, чем среди пациентов без онкологической патологии. Проявления прокоагулянтной активности сарком костей и мягких тканей могут быть установлены путем ультразвуковой диагностики идиопатических тромбозов вен системы нижней полой вены у этой группы пациентов.

Введение. Изучение проявлений прокоагулянтной активности сарком костей и мягких тканей в виде идиопатических венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) представляет большой клинический интерес. Группа исследователей (США) на основании анализа медицинской документации 5234 пациентов с саркомами мягких тканей и 6241 пациента с тромбозами глубоких вен нижних конечностей пришла к выводам, что тромбозы глубоких вен могут быть первоначальным проявлением сарком мягких тканей. По наблюдениям авторов, наиболее часто тромбозы глубоких вен предшествовали диагностике сарком мягких тканей бедра, а диагностика сарком в среднем запаздывала на 3,6 мес [1]. Пациенты с опухолями костей и мягких тканей имеют высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений. По экспериментальным данным некоторых авторов, фибросаркома, как и многие другие опухоли, может активировать свертывание крови, и такая прокоагулянтная активность фибросаркомы является признаком прогрессирования опухоли [2]. Greenwald и соавторы (2004 г.) сообщили о случае обнаружения у 28-летней женщины эпителиоидной ангиосаркомы через два года после диагностики и лечения

тромбоза наружной подвздошной вены. Авторы указывают, что тромбоз глубоких вен — без существенных факторов его возникновения и особенно у молодых пациентов — может быть первоначальным проявлением саркомы мягких тканей [3]. Группой исследователей (Швеция) в период с 1965 по 1983 г. была изучена онкологическая заболеваемость среди 61 998 пациентов, доставленных в госпитали с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ранее у этих пациентов злокачественные новообразования не были диагностированы). Авторы обнаружили, что в течение первого года после выявления идиопатических венозных тромбозов вероятность диагностики злокачественных опухолей (практически всех локализаций) среди этих пациентов было выше обычно ожидаемой для этого региона величины в 4,4 раза, а в последующие годы уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями среди них стойко повышался до 30% [4].

Существует статистически достоверная и клинически важная связь между идиопатическими венозными тромбозами и последующим развитием злокачественных новообразований [5]. Еще в 1865 г. известный французский врач Арман Труссо в своей лекции «Phlegmasia Alba Dolens» впервые высказал предположение о наличии причинно-следственной связи между венозными тромбозами и злокачественными опухолями. В последующие годы предположение А. Труссо многократно под-

Адрес для корреспонденции

Ильяс Аглямович Камалов
E-mail: ki20@bk.ru

тверждалось. В понимании генеза раковых тромбозов первостепенное значение имело осознание того факта, что опухолевые клетки синтезируют и выделяют в кровь большое количество прокоагулянтных молекул. Венозные тромбозы и тромбозы легочной артерии (ТЭЛА) могут быть осложнением и злокачественные новообразования (ЗНО) имеют двухстороннюю клиническую связь: с одной стороны, венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) могут быть особенностью оккультной злокачественной опухоли, а с другой – ВТЭО могут проявляться на любом этапе злокачественного процесса. У пациентов с венозными тромбозами в отсутствие обычных факторов риска развития ВТЭО злокачественная опухоль может быть выявлена в 10% случаев [6–9]. Фатальная тромбоз легочной артерии, обусловленная прокоагулянтной активностью злокачественных новообразований, существенно ухудшает результаты лечения пациентов с саркомами костей и мягких тканей. Согласно результатам аутопсий, 20–30% смертности от злокачественных новообразований может быть отнесено к смертности от легочной эмболии [10]. Наличие злокачественной опухоли сопровождается увеличением риска развития венозного тромбоза в 4 раза [11]. Наиболее частыми источниками тромбозов легочной артерии (в 90% случаев) являются тромбы, сформировавшиеся в венах системы нижней полой вены [12]. Достоверная ультразвуковая диагностика эмболоопасных тромбозов вен системы нижней полой вены является залогом целенаправленной профилактики ТЭЛА, направленной на предотвращение развития фатальной легочной эмболии среди пациентов с саркомами костей и мягких тканей.

Обоснование возможности эхографической визуализации идиопатических тромбозов, предшествующих клиническим проявлениям злокачественных опухолей костей и мягких тканей, и прокоагулянтной активности сарком костей и мягких тканей в виде эмболоопасных венозных тромбозов придает актуальность настоящему исследованию.

Материалы и методы. Исследование проводилось в условиях ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ «РКОД МЗ РТ») в 2014–2015 гг. Наблюдались и были обследованы 179 пациентов, которые были направлены ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» с подозрением на наличие у них сарком костей и мягких тканей. В основную группу были включены 89 пациентов (49 женщин и 40 мужчин; средний возраст пациентов 58 лет) с саркомами костей и мягких тканей различных локализаций, диагностированными в период обследования в условиях ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» (табл. 1). В контрольную группу были вклю-

Таблица 1. Структура злокачественных новообразований у пациентов основной группы

Локализации новообразований	Число пациентов
Синовиальная саркома коленного сустава	8
Синовиальная саркома голеностопного сустава	6
Липосаркома мягких тканей туловища и конечностей	15
Забрюшинная липосаркома	13
Злокачественная фиброзная гистиоцитома мягких тканей туловища и конечностей	14
Фибросаркома мягких тканей мягких тканей туловища и конечностей	14
Остеосаркома бедренной кости	8
Хондросаркома большеберцовой кости	5
Хондросаркома локтевой кости	6
Всего	89

чены 90 пациентов (48 женщин и 42 мужчины; средний возраст пациентов 57 лет). У пациентов контрольной группы в процессе обследования в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» данных за онкопатологию не было выявлено.

Всем пациентам (обеих групп) выполнялись ультразвуковые исследования (УЗИ) нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей. Ультразвуковые исследования проводились на ультразвуковом сканере Logiq 7 (General Electric, США).

У пациентов обеих групп изучались анамнестические сведения и медицинская документация и о ранее перенесенных венозных тромбозах и эмболиях.

Для проведения исследования пациенты были отобраны с применением генератора случайных чисел компьютерной программы Microsoft Excel. Необходимый объем выборки определялся с помощью номограммы Альтмана [13]. При анализе полученных результатов исследования проводились расчеты t-критерия Стьюдента для парных выборок (параметрический критерий) и T-критерия Вилкоксона для связанных выборок (непараметрический ранговый критерий). Статистическая обработка проводилась с использованием программ Statistica 10, Microsoft Excel. Входные параметры для расчетов были следующими:

- мощность (чувствительность) критерия – 0,95;
- уровень значимости – 0,05.

Проверка однородности групп проводилась критериями для парных выборок по следующему набору параметров:

- по возрасту, полу, количественному составу;
- по профилю предварительного диагноза – все пациенты были направлены в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ»

с подозрениями на наличие у них сарком костей и мягких тканей;

– по проведенным методам обследования в условиях ГАУЗ «РКОД МЗ РТ»;

– по долям пациентов с варикозной болезнью и клапанной несостоятельностью вен нижних конечностей;

– по признаку: ранее (до направления в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» с подозрением на наличие злокачественной опухоли костей и мягких тканей) пациенты обеих групп ранее диагноза ЗНО не имели.

Вывод однородности основной и контрольной групп был сделан на основании анализа статистических критериев: t-критерий Стьюдента, р-значение двустороннее = 1; t-критерий Вилкоксона, р-значение (двустороннее) = 0,71.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 2.

у 17 (19%) пациентов, а в контрольной группе у 2 (2%) пациентов.

Диагностированные венозные тромбозы у пациентов основной группы не были обусловлены сдавлением венозных стволов злокачественными опухолями мягких тканей и костей.

В процессе проведения ультразвуковых исследований нижней полой вены, подвздошных вен, вен нижних конечностей у 7 пациентов основной группы были выявлены эмболоопасные тромбозы.

У 4 пациентов был выявлен тромбоз большой подкожной и общей бедренной вен с флотацией проксимальной части тромба в просвете общей бедренной вены. По отношению к этим пациентам были предприняты хирургические меры профилактики ТЭЛА: удаление из общей бедренной вены флотирующей части тромба и кроссэктомия.

У 2 пациентов был выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ОБВ, ГБВ, ПБВ,

Таблица 2. Результаты ультразвуковой диагностики венозных тромбозов и последствий перенесенных тромбозов вен

Результаты ультразвуковых исследований	Количество		% соотношение	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Последствия перенесенных тромбозов вен системы нижней полой вены	17	2	19%	2%
Тромбозы (тромбофлебиты) БПВ и МПВ	7	1	8%	1%
Тромбоз БПВ и ОБВ (с выходом тромба через СФС в ОБВ и флотацией верхушки)	4		4%	
Тромбоз суральных вен	5	1	6%	1%
Тромбоз ПКВ, суральных вен	3		3%	
Тромбоз ГБВ, БПВ, ОБВ	2		2%	
Тромбоз ОБВ, ГБВ, ПБВ, ПКВ суральных вен с флотацией проксимальной части	2		2%	
Илеофemorальный тромбоз	1		1%	
Всего	41	4	46%	4%

Примечание: ОБВ – общая бедренная вена; ПБВ – поверхностная бедренная вена; ГБВ – глубокая бедренная вена; ПКВ – подколенная вена; БПВ – большая подкожная вена; МПВ – малая подкожная вена; СФС – сафенофемор. соустье.

Из табл. 2 усматривается достоверное различие между основной и контрольной группами.

1) Венозные тромбозы были выявлены в основной группе у 24 (27%) пациентов основной группы (острые тромбозы у 14 пациентов, подострые тромбозы у 10 пациентов), в контрольной группе у 2 (2%) пациентов были выявлены подострые венозные тромбозы.

2) Последствия перенесенных тромбозов вен системы нижней полой вены (утолщения стенок вен, синехии, пристеночные тромботические наложения) были диагностированы в основной группе

ПКВ, суральных вен) с флотацией проксимальной части тромба в просвете общей бедренной вены. По отношению к этим пациентам были предприняты хирургические меры профилактики ТЭЛА: удаление из общей бедренной вены флотирующей части тромба и перевязка поверхностной бедренной вены у устья (ниже места впадения глубокой бедренной вены в общую бедренную вену).

У 1 пациента был выявлен илеофemorальный тромбоз с эхографическими признаками эмболоо-

пасности. Пациенту была произведена имплантация кава-фильтра в нижнюю полую вену.

В контрольной группе пациентов с эмболоопасными тромбозами не было.

Среди пациентов обеих групп признаков развития тромбоза легочной артерии не было выявлено.

На основании изучения медицинской документации и анамнестических данных пациентов обеих групп проведен анализ сроков перенесенных тромбозов вен, предшествующих диагностике сарком костей и мягких тканей. В основной группе у 17 пациентов были выявлены хронические последствия тромбозов вен системы нижней полой вены в виде эхографических признаков утолщений стенок вен, синехий, пристеночных тромботических наложений. Было установлено, что эти пациенты перенесли венозные тромбозы в различное время до диагностики у них злокачественных опухолей:

- 8 пациентов за 13–18 мес до диагностики сарком мягких тканей;
- 5 пациентов за 10–12 мес до диагностики сарком костей и мягких тканей;
- 4 пациента за 6–7 мес до диагностики сарком костей и мягких тканей.

Только у одного пациента из 17 пациентов с хроническими венозными тромбозами осложненными (основная группа) был выявлен фактор риска возникновения венозного тромбоза – мерцательная аритмия.

Хронические последствия тромбоза (тромбофлебита) подкожных вен были выявлены у 2 пациентов контрольной группы. У обоих пациентов были явные факторы риска возникновения венозных тромбозов: варикозная трансформация большой подкожной вены и несостоятельность клапанов сафенофemorального соустья и большой подкожной вены.

У 2 пациентов контрольной группы были выявлены подострые венозные тромбозы. У одного из этих пациентов был фактор риска возникновения тромбоза (тромбофлебита) малой подкожной вены: избыточная масса тела, перенесенная операция (за 1 мес до обращения в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ») по поводу деструктивного холецистита, варикозная трансформация малой подкожной вены с клапанной несостоятельностью сафенопоплитеального соустья. У второго пациента из контрольной группы, с тромбозом суральных (икроножных) вен, явных причин возникновения тромбоза установить не удалось – факторы риска возникновения тромбоза у него не было выявлено. Этому пациенту было рекомендовано повторное обследование (через 3 мес) в условиях онкологического диспансера.

Эхографические признаки венозных тромбозов у пациентов со злокачественными новообразо-

ваниями подвержены значительным динамическим изменениям. При каждом ультразвуковом исследовании для визуализации доступен лишь текущий этап эволюции венозного тромба. Констатированные при проведении настоящего исследования разные эхографические формы венозных тромбозов (острые тромбозы, подострые тромбозы) могут быть проявлениями различных этапов прокоагулянтной активности злокачественных новообразований.

Выводы

1. Прокоагулянтная активность сарком костей и мягких тканей может быть установлена путем ультразвуковой диагностики идиопатических тромбозов вен системы нижней полой вены.
2. Ультразвуковая визуализация проявлений прокоагулянтной активности злокачественных новообразований костей и мягких тканей в виде эмболоопасных венозных тромбозов является основой результативной, целенаправленной профилактики тромбозов легочной артерии.
3. Обследование пациентов с тромбозами вен системы нижней полой вены с целью выявления злокачественных опухолей может выявить скрыто протекающие формы сарком костей и мягких тканей, и поэтому широкое применение ультразвукового скрининга нижней полой вены, подвздошных вен, вен нижних конечностей у пациентов без клинических проявлений ЗНО является важным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bennis M., Dalsing M., Sawchuck A. et al. Soft tissue sarcomas may present with deep vein thrombosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2006, v. 43 (4), p. 788-793.
2. Amirkhosravi M., Francis J.L. Procoagulant activity of the MC28 fibrosarcoma cell line *in vitro* and *in vivo*. *Br. J. Haematol.* 1993, v. 85 (4), p. 736-744.
3. Greenwald U., Newman E., Taneja S., Rockman C. Malignant epithelioid angiosarcoma of the external iliac vein presenting as venous thrombosis. *Ann. Vasc. Surg.* 2004, v. 18, p. 493-496.
4. Baron J.A., Gridley G., Weiderpass E. et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet*. 1998, v. 351, p. 1077-1080.
5. Prandoni P., Lensing A.W.A., Buller H.R. et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992, v. 327, p. 1128-1133.
6. Trousseau A. *Phlegmasia alba dolens*. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. London: New Sydenham Society. 1872, p. 281-295.
7. Шапошников С.А., Синьков С.В., Заболотских И.Б. Нарушения гемостаза при онкологическом процессе: Современный взгляд на проблему. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011, т. 22, № 3 (85), с. 12-20.

8. Шилова А.Н., Баркаган З.С. Современные данные о частоте и патогенезе онкотромбозов. Тромбоз. Гемостаз. Реология. 2006, № 1, с. 6-15.
9. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. Thromb Haemost. 1997, v. 78 (1), p. 117-120.
10. Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. J. Thromb. Haemost. 2002, v. 87, p. 575-579.
11. 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, No. 160, p. 809-815.
12. Савельева В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и соавт. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010, № 1, с. 1-37.
13. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. В.П. Леонова. М.: Гэотар-Медиа. 2003, 144 с.

Статья поступила 19.01.2016 г., принята к печати 25.01.2016 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

IDIOPATHIC VENOUS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS

Kamalov I.A., Safin I.R.

The State Health Care Institution «Republic Clinical Oncology Dispensary» of the Ministry of Health, Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Key words: venous thromboembolism, malignant neoplasms, idiopathic thrombosis, sarcomas, pulmonary embolism

The present study analyzed the results of a survey conducted with 179 patients to identify their malignant neoplasms under the National Clinical Oncology Center. All patients underwent ultrasound of the inferior vena cava, iliac veins, the veins of the lower extremities. Among patients with sarcomas of bone and soft tissues of the number of patients with venous thrombosis was significantly higher than in patients without cancer. Manifestations of procoagulant activity of sarcomas can be set by ultrasound diagnosis of idiopathic venous thrombosis of the inferior vena cava in this group of patients.