

**В.Й. Целуйко, Н.Г. Шило, О.О. Романенко**

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

## Перебіг тромбоемболії легеневих артерій у пацієнтів з онкологічними захворюваннями

ОРИГІНАЛЬНІ  
ДОСЛІДЖЕННЯ

**Мета роботи** – визначити чинники, які пов'язані з госпітальною летальністю у хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) і онкологічними захворюваннями.

**Матеріали і методи.** Проведено ретроспективний аналіз 647 історій хвороби пацієнтів із гострою ТЕЛА. Серед них було 115 хворих із верифікованим онкологічним захворюванням. У всіх хворих діагноз ТЕЛА був підтверджений комп'ютерною томографією та/або результатами автопсії. За схемою хворі мали пройти лабораторне та ультразвукове обстеження.

**Результати та обговорення.** Проведено порівняльну оцінку клініко-анамнестичних показників хворих із ТЕЛА залежно від наявності онкологічного захворювання. Встановлено, що хворі, в яких ТЕЛА розвинулась на тлі онкологічного процесу, були старшими в середньому на 5 років, питома вага хворих похилого віку була більша, мали менше епізодів венозного тромбозу в анамнезі (відповідно 13,9 і 24,6 %), але прогнозовано частіше в анамнезі мали такі додаткові фактори ризику, як гемотрансфузії, центральні венозні катетери та лапароскопічні втручання. За результатами багатофакторного регресійного аналізу чинниками, які незалежно впливають на ризик госпітальної смерті в пацієнтів з онкозахворюваннями і гострою ТЕЛА, є зниження систолічного артеріального тиску (САТ), сатурації, підвищення тиску в легеневій артерії, лейкоцитоз та наявність фібриляції передсердь. Результати ROC-аналізу дозволили визначити порогові значення параметричних показників, пов'язаних із ризиком смерті в госпітальний період, у хворих із ТЕЛА та онкологічними захворюваннями, а саме САТ  $\leq 105$  мм рт. ст.,  $SpO_2 \leq 87\%$ , тиск у легеневій артерії  $> 48$  мм рт. ст. та кількість лейкоцитів  $> 9,8 \cdot 10^9/л$ .

**Висновки.** Факторами ризику смерті в госпітальний період у хворих з ТЕЛА, асоційованою з онкологічним захворюванням, є фібриляція передсердь, збільшення тиску в легеневій артерії і кількості лейкоцитів, зниження систолічного артеріального тиску і сатурації.

**Ключові слова:** тромбоемболія легеневої артерії, злаякісні новоутворення, чинники несприятливого прогнозу.

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є третьою з найчастіших причин серцево-судинної смертності. Серед численних факторів ризику ТЕЛА, таких як вік, ортопедичні втручання, вимушене перебування в ліжку, антифосфоліпідний синдром, чільне місце посідають злаякісні захворювання [1–4, 12–16, 21]. Вплив злаякісного новоутворення на розвиток тромбозу різноспрямований та охоплює всі три патогенетичні механізми з тріади Вірхова, зокрема системне запалення, порушення стінки судин та активація системи

згортання [1–3, 5, 9, 19–21]. При цьому негативний вплив з ініціацією тромбоутворення пов'язаний як з безпосередньо раком, так і з лікувальними заходами [9–12]. Відомо, що в період після оперативного лікування з приводу злаякісного новоутворення ризик тромбоемболічних ускладнень зростає майже в 90 разів [4–6, 19–21]. Окрім того, такі специфічні методи лікування, як гормональна, хіміо- чи таргетна терапія, також можуть сприяти розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕУ), зокрема і ТЕЛА [8–16]. До того ж серед

Шило Неля Григорівна, аспірантка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики  
ORCID ID: 0009-0009-6404-2254  
E-mail: 0926nella@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 27 листопада 2023 року

Shilo Nelya, postgraduate student of the Department of cardiology, laboratory and functional diagnostics  
ORCID ID: 0009-0009-6404-2254  
E-mail: 0926nella@ukr.net

Received on November 27, 2023

хворих із ТЕЛА майже кожний п'ятий має злоякісне захворювання [6, 9], тому в рекомендаціях з ведення хворих із ТЕЛА відзначено обов'язкове обстеження цих хворих для спростування онкопатології, особливо у випадку відсутності явних причин тромбозу [2–6]. Розвиток ВТЕУ значно погіршує прогноз хворих на онкологічну патологію і часто стає причиною смерті [14–15, 19]. У сучасних рекомендаціях [3–6, 15] запропоновано критерії високого ризику смерті хворих із гострою ТЕЛА в госпітальний період, які відображають стабільність гемодинамічних показників. Запропонована шкала PESI [5–9], яка дає змогу в гемодинамічно стабільних пацієнтів з «невисоким ризиком» провести стратифікацію вірогідності смерті в госпітальний період. Але залишається недостатньо вивченим питання щодо визначення чинників, пов'язаних із ризиком смерті від ТЕЛА саме онкологічних пацієнтів.

**Мета роботи** – визначити чинники, пов'язані з госпітальною летальністю, у хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії і онкозахворюванням.

## Матеріали і методи

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби пацієнтів з гострою ТЕЛА, які перебували на лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 8 в період з 01.01.2018 до 01.01.2020 р. Клінічна характеристика хворих представлена в *табл. 1*.

За схемою обстеження хворим, крім лабораторного обстеження, було проведено ультразвукове дослідження на апараті Acuson X300 US-PE (Siemens, Німеччина) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц, за стандартним протоколом у 1–2-гу добу після госпіталізації.

Діагноз ТЕЛА був підтверджений результатами багатоспінальної комп'ютерної томографії на комплексі SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом з використанням внутрішньовенного контрастування томогексолом 350, 50 мл у першу добу госпіталізації.

Залежно від наявності онкологічного процесу хворі умовно були розділені на дві групи (*див. табл. 1*) I групу ( $n = 115$ ) становили 115 пацієнтів із ТЕЛА, в яких було діагностовано онкологічне захворювання на догоспітальному етапі або під час дообстеження в ХМКЛ № 8. Середній вік хворих –  $(61,17 \pm 14,19)$  року. У II групу ( $n = 647$ ) увійшли пацієнти з ТЕЛА без

наявності онкологічного процесу. Середній вік цих хворих становив  $(61,17 \pm 14,19)$  року.

Локалізація первинної пухлини була різною: нирки – в 9 (7,8 %) пацієнтів, легені – в 11 (9,6 %), простата – в 15 (13 %), матка та яєчники – у 12 (10 %), кишківник – в 15 (13 %), шлунок – у 6 (5,2 %), сечовий міхур – 7 (6 %), печінка – в 4 (3,5 %), м'які тканини – в 4 (3,5 %), молочна залоза – у 8 (6,9 %), нервова система та головний мозок – у 3 (2,6 %), хвороби крові – в 1 (0,9 %) пацієнта. В 7 (6 %) пацієнтів із численними метастазами визначити первинну локалізацію процесу було складно. На жаль, провести аналіз хворих відповідно до стадії онкологічного процесу не можливо, оскільки дослідження проводили ретроспективно, в історіях не завжди відзначали поширеність процесу при госпіталізації та специфічну терапію. Тому ця інформація не повна, а отже її не можна проаналізувати.

Статистична обробка матеріалів дослідження була проведена з використанням пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2013. Для встановлення незалежного впливу чинників використовували багатофакторний регресійний аналіз, визначаючи показники, які є предикторами комбінованої клінічної кінцевої точки.

## Результати

Проведено порівняльну оцінку клініко-анатомічних показників хворих залежно від наявності онкологічного захворювання (*див. табл. 1*).

Як свідчать наведені дані, група хворих, в яких ТЕЛА розвинулася на тлі онкологічного процесу, були старші за віком у середньому на 5 років, питома вага хворих похилого віку була більшою, вони рідше мали епізоди венозного тромбозу в анамнезі (13,9 і 24,6 %), але прогнозовано частіше мали такі додаткові фактори ризику, як гемотрансфузії, центральні венозні катетери та лапароскопічні втручання в анамнезі. Значущих відмінностей частоти та вираження інших факторів ризику між групами не виявлено.

При стратифікації ризику найближчого прогнозу з огляду на клініко-гемодинамічні показники при госпіталізації високий ризик несприятливого перебігу в I групі встановлений у 7 пацієнтів (6 %), у II групі – в 65 хворих (12,2 %). У хворих з невисоким ризиком за шкалою PESI та sPESI питома вага важчих хворих була статистично значущо більшою в I групі (клас IV–V) – 44 %, тоді як у II групі – 21,4 %.

Таблиця 1

**Клінічна характеристика хворих з тромбоемболією легеневої артерії залежно від наявності супутнього онкологічного захворювання**

Показник	I група (n=115)	II група (n=532)	p
Вік, роки	65,10 ± 11,67	60,32 ± 14,55	0,001
Чоловіки/жінки, n (%)	62/53 (53,9/46,1)	313/209 (58,8/41,2)	0,233
Переломи нижніх кінцівок, n (%)	1 (0,9)	27 (5,1)	0,079
Протезування колінного чи стегнового суглобів, n (%)	1 (0,9)	9 (1,7)	0,817
Політравми, n (%)	0	3 (0,6)	0,959
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс), n (%)	0	15 (2,8)	0,138
ІМ (до 3 міс), n (%)	3 (2,6)	12 (2,3)	0,910
ВТЕ в анамнезі, n (%)	16 (13,9)	131 (24,6)	0,018
Травма спинного мозку, n (%)	0	1 (0,2)	0,399
Артроскопічні операції на колінному суглобі, n (%)	0	8 (1,5)	0,391
Автоімунні захворювання, n (%)	3 (2,6)	18 (3,4)	0,893
Гемотрансфузія, n (%)	3 (3,6)	0	0,003
ЦВК, n (%)	4 (3,5)	0	0,0003
Хіміотерапія, n (%)	28 (24,3)	0	
Застійна СН та ДН, n (%)	19 (16,5)	130 (24,4)	0,068
Гормонозамісна терапія, n (%)	3 (2,6)	16 (3,0)	0,940
ЕКЗ, n (%)	0	2 (0,4)	0,789
Інфекції, n (%)	15 (13,0)	60 (11,3)	0,592
Запальні захворювання кишківника, n (%)	3 (3,6)	20 (3,8)	0,744
Кок, n (%)	0	5 (0,9)	0,647
Паралітичний інсульт, n (%)	2 (1,7)	14 (2,6)	0,820
Тромбоз поверхневих вен, n (%)	21 (18,3)	137 (25,8)	0,212
Тромбофілія	1 (0,9)	15 (2,8)	0,222
Ліжковий режим > 3 дб, n (%)	9 (7,8)	35 (6,6)	0,630
ЦД, n (%)	20 (17,4)	84 (15,8)	0,243
АГ, n (%)	73 (63,5)	371 (69,7)	0,190
ФП, n (%)	12 (10,4)	87 (16,4)	0,110
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи, n (%)	0	6 (1,1)	0,253
Похилий вік, n (%)	72 (62,6)	270 (50,8)	0,021
Лапароскопічні операції, n (%)	11 (9,6)	16 (3,0)	0,001
Ожиріння, n (%)	22 (19,1)	142 (26,7)	0,091
Вагітність, n (%)	0	5 (0,9)	0,297
Варикозне розширення вен, n (%)	25 (4,9)	142 (26,7)	0,271
Вени нижніх кінцівок (тромб є)	28 (24,3)	231 (43,4)	0,0002

Ми провели порівняльний аналіз клініко-лабораторних та інструментальних показників у двох групах пацієнтів (табл. 2). Не виявлено відмінностей щодо рівня САТ та насичення крові киснем, ЧСС була дещо вищою в II групі. Прогнозовано, що в I групі були ниж-

чимі рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів, а ось кількість лейкоцитів була дещо вищою в II групі.

За результатами ехокардіографічного дослідження виявлено, що в II групі були більші розміри правого передсердя та менша товщи-

Таблиця 1. Продовження

Показник	I група (n = 115)	II група (n = 532)	P
<b>PESI</b>	n = 109	n = 448	
Клас I	17 (15,9)	161 (36,9)	0,00001
Клас II	15 (13,8)	126 (28,1)	0,002
Клас III	29 (26,6)	65 (14,8)	0,003
Клас IV	24 (22,0)	48 (10,7)	0,002
Клас V	24 (22,0)	48 (10,7)	0,002
<b>sPESI</b>	n = 108	n = 467	
Низький	6 (5,6)	191 (40,9)	0,00001
Високий	102 (94,6)	276 (59,1)	0,00001
Бали	98,63 ± 33,11	80,19 ± 38,63	0,00001

СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ІМ – інфаркт міокарда; ВТЕ – венозний тромбоемболізм; ЦВК – центральний венозний катетер; ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення; Кок – комбіновані оральні контрацептиви; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів)

на задньої стінки лівого шлуночка. Останнє можливо зумовлене більшим віком хворих I групи.

Загалом із 647 хворих із ТЕЛА померли 102 пацієнти, що становить 15,8 %, при цьому статистично значущої різниці летальності залежно від наявності злоякісного захворювання не виявлено (0,084), хоча серед хворих з онкопатологією померло 12 (10,4 %), а без онкопатології – 90 (16,9 %). Проте відмінності статистично не значущі, що частково зумовлене більшим відсотком хворих з високим ризиком у II групі хворих. Можливо зі збільшенням кількості спостережень тенденція щодо нижчої летальності хворих із ТЕЛА та онкопатологією досягла рівня статистичної значущості.

Ми провели аналіз методом Каплана – Меєра щодо порівняння летальності в госпітальний період хворих із ТЕЛА залежно від наявності злоякісного захворювання (рис. 1).

Як видно з рис. 1, хворі з гострою ТЕЛА на фоні онкології помирали в перші 3 дні перебування в стаціонарі, тоді як серед хворих без онкопатології майже половина помирала протягом перших 2 діб, а потім більшість протягом 2 тижнів.

З метою визначення чинників, пов'язаних з ризиком смерті серед хворих із ТЕЛА на тлі онкопатології, ми умовно розподілили хворих I групи на дві підгрупи: 1a – хворі з ТЕЛА, які померли в стаціонарі, та 1б – хворі, які вижили та були виписані зі стаціонару.

Порівняльна характеристика груп хворих із ТЕЛА та злоякісним захворюванням залеж-

но від госпітального перебігу дала змогу виявити деякі відмінності між групами: наявність ФП, ЧСС, сатурація при госпіталізації, тиск у легеневій артерії, рівні лейкоцитів та креатиніну. З метою визначення незалежного внеску деяких чинників у ризик смерті в госпітальний період хворих із ТЕЛА та онкопатологією ми провели багатофакторний регресійний аналіз та визначили, що статистично

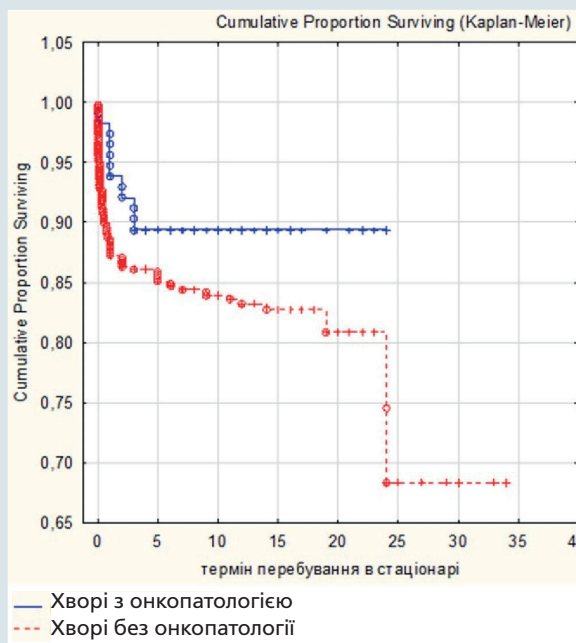


Рис. 1. Порівняльний аналіз методом Каплана – Меєра

Таблиця 2

**Результати інструментального та лабораторного обстеження хворих із тромбоемболією легеневої артерії залежно від наявності онкологічного процесу**

Показник	I група	II група	p
SpO <sub>2</sub> , %	90,02 ± 7,46	88,05 ± 9,41	0,1176
ЧСС за 1 хв	90,63 ± 20,83	94,82 ± 21,64	0,0141
САТ, мм рт. ст.	125,80 ± 23,17	121,31 ± 30,41	0,1395
ЛЛА, мм	24,38 ± 3,00	24,76 ± 3,47	0,3561
ПЛА, мм	24,92 ± 3,52	25,49 ± 4,09	0,2373
ЛС, мм	29,55 ± 4,45	31,06 ± 4,65	0,0071
ЛП, мм	39,96 ± 6,00	40,28 ± 6,51	0,6567
ПП, мм	41,77 ± 7,17	43,23 ± 7,08	0,0327
ПШ, мм	30,60 ± 8,29	31,76 ± 8,48	0,2362
КДР ЛШ, мм	47,05 ± 5,63	47,60 ± 8,19	0,5426
КСР ЛШ, мм	32,13 ± 6,55	33,17 ± 7,10	0,1952
ЗС ЛШ, мм	11,20 ± 7,02	10,31 ± 1,49	0,0157
ТМШП, мм	10,50 ± 1,31	10,69 ± 1,95	0,3596
Ударний об'єм, мл	59,81 ± 17,72	62,85 ± 16,94	0,2528
Діаметр аорти, мм	35,11 ± 2,86	35,04 ± 4,11	0,8808
Р сер ЛА, мм рт. ст.	40,67 ± 16,21	43,44 ± 17,22	0,1865
ФВ ЛШ, %	57,98 ± 6,91	57,42 ± 9,31	0,5934
Еритроцити, · 10 <sup>12</sup> /л	4,04 ± 0,74	4,46 ± 0,69	0,00001
Лейкоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	8,38 ± 4,70	9,33 ± 4,82	0,0172
Гемоглобін, г/л	121,25 ± 27,20	136,07 ± 21,92	0,00001
Лімфоцити, %	22,08 ± 9,28	22,79 ± 9,31	0,5342
Креатинін, мкмоль/л	101,69 ± 51,88	105,41 ± 53,80	0,0150
ЗХС, ммоль/л	5,17 ± 1,14	5,23 ± 1,21	0,8016
ТГ, ммоль/л	1,76 ± 0,84	1,69 ± 0,85	0,6621
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,07 ± 0,35	1,08 ± 0,44	0,9307
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,76 ± 0,27	0,77 ± 0,45	0,9022
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,30 ± 0,87	3,32 ± 1,07	0,9392

SpO<sub>2</sub> – насичення крові киснем; ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ЛЛА – ліва легенева артерія; ПЛА – права легенева артерія; ЛС – легеневий стовбур; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; КДР ЛШ – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; Р сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

значущо незалежний вплив мають: артеріальна гіпотензія при госпіталізації ( $p = 0,0005$ ), наявність тромбу в венах нижніх кінцівок ( $p = 0,047$ ), виразне зниження насичення крові киснем ( $p = 0,0001$ ), підвищення тиску в легеневій артерії ( $p = 0,0007$ ), збільшення кількості лейкоцитів ( $p \leq 0,0001$ ) та наявність фібриляції передсердь ( $p \leq 0,0001$ ).

За допомогою Рос-аналізу ми визначили граничний рівень змінних показників, пов'язаний із незалежним впливом на смертність (рис. 2).

Як свідчать представлені дані, у хворих з онкопатологією ризик смерті в госпітальний період зростає при САТ  $\leq 105$  мм рт. ст., SpO<sub>2</sub>  $\leq 87$  %, тиску в легеневій артерії  $> 48$  мм рт. ст. та кількості лейкоцитів  $> 9,8 \cdot 10^9$ /л.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що серед хворих із ТЕЛА та онкозахворюванням порівняно з пацієнтами без онкології нижче ЧСС та прогнозовано нижчі рівні еритроцитів, гемоглобіну та лейкоцитів. При порівнянні 1а і 1б підгруп хворих із ТЕЛА на фоні онкологічного процесу залежно

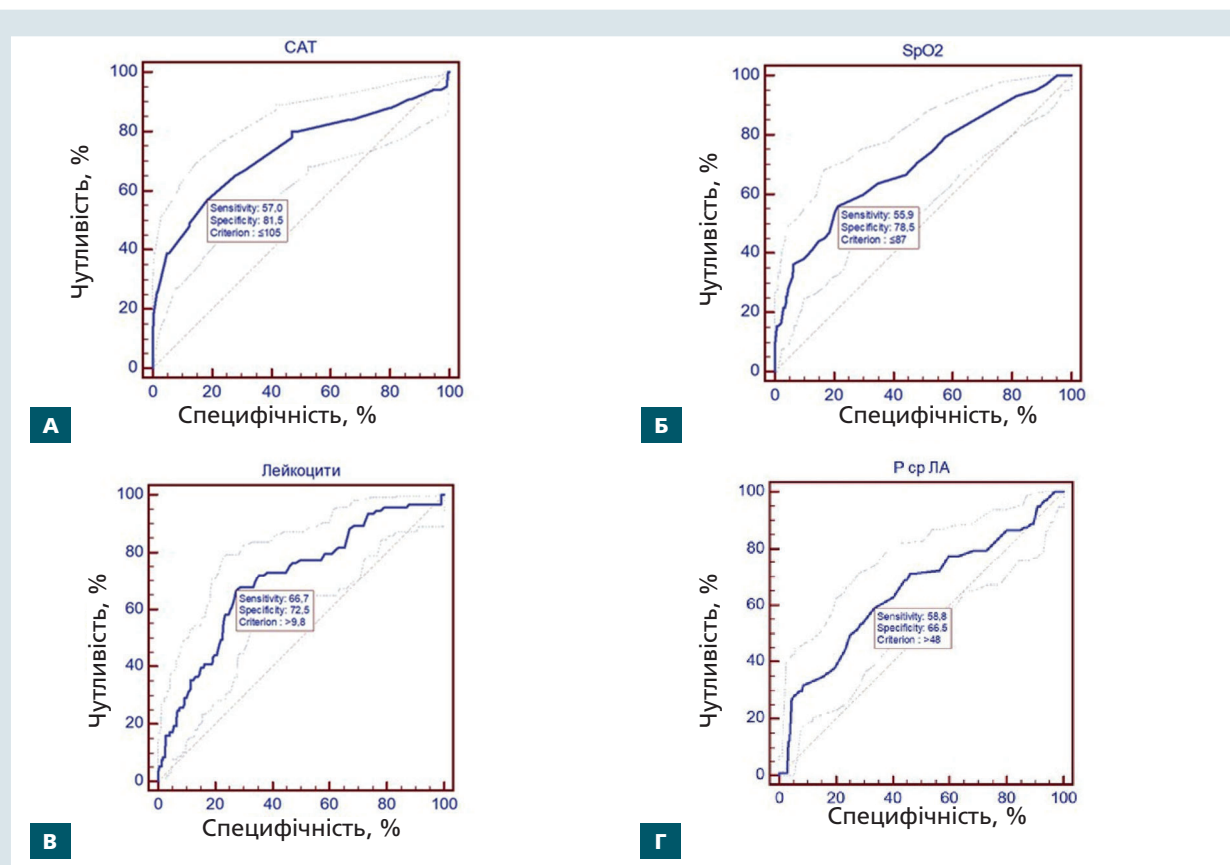


Рис. 2. Порівняльний аналіз ризиків смертності у госпітальний період у хворих з онкологічною патологією: А – систолічний артеріальний тиск; Б – сатурація; В – лейкоцитоз; Г – тиск у легеневій артерії

від перебігу серед померлих частіше в анамнезі спостерігали артеріальну гіпертензію, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, при фізикальному огляді вищу ЧСС, за даними ехокардіографії – більші розміри правого передсердя, менший ударний об'єм та в лабораторному аналізі – статистично значущо вищий рівень креатиніну. Самостійний незалежний вплив на ризик смерті в гострому періоді у хворих із ТЕЛА і онкозахворюванням мають артеріальну гіпотензію при госпіталізації, наявність тромбу в венах нижніх кінцівок, виразне зниження насичення крові киснем, підвищення тиску в легеневій артерії, збільшення кількості лейкоцитів та наявність фібриляції передсердь.

## Обговорення

Проблему взаємозв'язку між раком і ТЕЛА активно вивчають та висвітлюють у публікаціях останніх років [24]. Умовно можна виділити декілька напрямків досліджень, основними з них є:

1. Як часто серед хворих із ТЕЛА трапляються пацієнти зі злоякісними новоутвореннями та як їхня локалізація, стадія хвороби та специфічна терапія пов'язані зі зростанням ризику ТЕЛА?

2. Які додаткові чинники треба розглядати як фактори ризику розвитку ТЕЛА та несприятливого госпітального і післягоспітального перебігу?

З огляду на мету та результати нашого дослідження ми ретельно зіставили їх з результатами інших досліджень. Згідно з нашим реєстром серед хворих з ТЕЛА злоякісні новоутворення спостерігали в 18,6 %, що практично збігається з результатами польського дослідження, в якому аналізували дані 366 пацієнтів із ТЕЛА, серед яких хворих з онкопатологією було 17 % [24].

Найбільш аргументована відповідь на запитання щодо структури онкозахворювань серед хворих із ТЕЛА отримана в публікації L. Bertoletti та співавторів, в якій проаналізовані дані з реєстру RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embólica) за

період 2001–2020 рр. з метою визначення клінічних характеристик і лікування тромбозу, пов'язаного з раком [24]. Серед 17 271 пацієнта з онкоасоційованим тромбозом спостерігалося прогресивне збільшення пацієнтів із ТЕЛА (з 44 % у 2001–2005 рр. до 55 % у 2016–2020 рр.;  $p < 0,001$  для тенденції), легень (відповідно з 12,7 до 18,1 %;  $p < 0,001$ ) або раку підшлункової залози (відповідно з 3,8 до 5,6 %;  $p = 0,003$ ), а також використання імунотерапії (відповідно з 0 до 7,4 %;  $p < 0,001$ ). І навпаки, спостерігали зниження пацієнтів із раком простати (з 11,7 до 6,6 %;  $p < 0,001$ ) або карциномою невідомого походження (з 3,5 до 0,7 %;  $p < 0,001$ ). Тобто наші попередні уявлення щодо найбільшої питомої ваги серед хворих із ТЕЛА саме пацієнтів з більш поширеними локалізаціями раку дещо переглядаються через зростання відсотка хворих з найбільш «тромбогенними» типами, зокрема раку легень. Незважаючи на зіставність кількості пацієнтів у дослідженні RIETE та в нашому дослідженні, питома вага хворих з різними локалізаціями раку була відносно зіставна з деякими даними на початку реєстру (простата – 13 % і 11,7 % в реєстрі, легені – відповідно 9,6 і 12,7 %). Проте слід зазначити, що ми частіше стикаємося із ситуацією, коли первинну локалізацію процесу визначити неможливо – 6 % і 3,5 % в реєстрі, особливо виразні відмінності порівняно з такими у 2020 р. – 0,7 %.

Відомо, що на сьогодні запропонована спеціальна шкала Хорана для стратифікації ризику венозного тромбоемболізму хворих з онкопатологією, яка враховує не тільки локалізацію процесу, а й деякі особливості специфічної терапії та частково перебіг [23]. Використання цієї шкали підвищує настороженість лікарів та інколи визначає доцільність первинної профілактики венозного тромбоемболізму чи подовження використання антикоагулянтної терапії [13].

Щодо ведення хворих із ТЕЛА, то згідно з рекомендаціями ризик смерті в госпітальний період і тактику лікування хворих із ТЕЛА визначають на підставі оцінки клініко-гемодинамічних параметрів і за умови шоку, зниження САТ нижче 90 мм рт. ст. або немотивованого зниження САТ на 40 мм рт. ст. [13]. В гемодинамічно стабільних пацієнтів слід оцінити стан правого шлуночка, рівень тропоніну та провести стратифікацію за шкалою PESI. Серед факторів, які згідно зі шкалою PESI підвищують ризик несприятливого перебігу в госпітальний період, є онкоза-

хворювання [13], тобто наявність злоякісного процесу підвищує ризик смерті в стаціонарі. Негативний вплив раку на перебіг ТЕЛА підтвердили опубліковані у 2023 році результати дослідження COPE, яке охопило 832 пацієнти з активним раком та 464 пацієнти з раком в анамнезі. Рівень смертності в лікарні та через 30 днів був вищим у пацієнтів з активним раком порівняно з пацієнтами з попереднім раком і без раку (відповідно 7,9 %, 4,3 % і 2,2 % та 13,8 %, 5,2 % і 2,6 %) [26]. Проте слід зазначити, що в деяких попередніх дослідженнях показано, що рак не є самостійним незалежним чинником госпітальної смертності при ТЕЛА, а його негативний вплив реалізується через інші чинники, такі як вік, клінічна нестабільність, постільний режим [27].

У нашому дослідженні ми не отримали більшої летальності у хворих ТЕЛА та онкозахворюванням. Пояснити цей факт досить важко, можливо це пов'язано з меншою вибіркою та структурою раку за локалізацією, меншою питомою вагою хворих із раком легенів, серед яких летальність при ТЕЛА найвища [28].

Щодо прогнозування перебігу ТЕЛА у хворих з онкозахворюванням, то більшість досліджень присвячена або довгостроковому прогнозу (здебільше визначенню, що переважає в структурі смерті основне захворювання чи серцево-судинні ускладнення, зокрема і ТЕЛА), або прогнозуванню ризику ретромбозів [29]. Наймасштабнішим дослідженням є аналіз реєстрів охорони здоров'я хворих з онкопатологією Данії та Нідерландів з 1995 до 2020 р. за участю 886 536 пацієнтів, в яких було діагностовано рак [29]. Під час аналізу порівняли дві групи пацієнтів. До 1-ї групи увійшли 1882 пацієнти, в яких рак був уперше діагностований під час венозної тромбоемболії, з них у 835 (44,4 %) вже були віддалені метастази. У цій когорті кумулятивні показники смертності за один і п'ять років становили відповідно 68 % (1284/1882) і 84 % (1578/1882), на відміну від 38 % (2135/5549) і 67 % (3653/5549) у хворих з онкопатологією без ТЕЛА. Коефіцієнт смертності становив 4,34 (95 % довірчий інтервал [ДІ] 3,95–4,78) протягом першого року спостереження та 3,44 (95 % ДІ 3,17–3,73) протягом п'ятирічного періоду спостереження. Другу групу становили 23 366 пацієнтів, в яких після діагностики раку була діагностована венозна тромбоемболія. У цій групі 18 % (4183/23 366) мали віддалені метастази на момент діагностики раку. Сукупна частота смертності через

рік становила 45 % (10 465/23 366; коефіцієнт смертності 3,48, 95 % ДІ 3,37–3,60), а через п'ять років – 69 % (15 669/23 366; коефіцієнт смертності 2,57, 95 % ДІ 2,50–2,63).

Отже, результати цього дослідження свідчать, що розвиток ТЕЛА у хворих на рак має негативний вплив на прогноз, виразність якого залежить від послідовності розвитку подій, і хворі, в яких зляксісне захворювання було діагностовано після ТЕЛА, частіше мають поширений процес із метастазами та гірший прогноз [30].

Водночас дослідження щодо визначення чинників, пов'язаних із несприятливим перебігом ТЕЛА в госпітальний період саме у хворих з онкопатологією, нечисленні.

Так у ретроспективному дослідженні типу «випадок–контроль», що охоплювало пацієнтів із раком легенів із венозним тромбоемболізмом, на підставі аналізу даних 90 пацієнтів із раком легенів і ТГВ нижніх кінцівок (з яких 60 % (54/90) мали ТЕЛА) встановлено, що артеріальна гіпертензія, прикутість до ліжка протягом тривалого періоду та підвищений рівень D-димеру в сироватці крові були незалежними факторами ризику ТЕЛА в цих пацієнтів [31]. В іншому дослідженні [32] встановлено, що додатковим чинником, пов'язаним із госпітальною смертю хворих з ТЕЛА, може бути зниження рівня кальцію в крові  $\leq 2,12$  ммоль/л, воно пов'язане із 25-відсотковим зростанням ризику смерті.

Відносно невелика чисельність групи онкологічних хворих із ТЕЛА в нашому дослідженні (115 пацієнтів), серед яких померло 12 пацієнтів, не дало змогу нам проаналізувати чин-

ники, пов'язані зі зростанням ризику несприятливого перебігу при різних видах раку. Але використання відповідних методів статистичного аналізу дозволили доповнити показники, що пов'язані з ризиком смерті в госпітальний період в онкологічних хворих з ТЕЛА, а саме лейкоцитоз, підвищення тиску у легеневій артерії та наявність фібриляції передсердь, а також переглянути межовий рівень САТ та SpO<sub>2</sub>, після якого зростає ризик саме у хворих з онкопатологією і гострою ТЕЛА.

## Висновки

Результати ретроспективного аналізу 647 історій хвороби, що в 18,6 % пацієнтів гостра тромбоемболія легеневої артерії спостерігається на тлі різних видів онкологічних захворювань, а наявність раку статистично значущо не впливає на летальність у госпітальний період.

Чинниками, які незалежно впливають на ризик госпітальної смерті у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії та онкозахворюванням, за результатами багатофакторного регресійного аналізу, є зниження систолічного артеріального тиску, сатурації, підвищення тиску в легеневій артерії та кількості лейкоцитів і наявність фібриляції передсердь.

Результати Рос-аналізу свідчать, що ризик смерті в госпітальний період у хворого з тромбоемболією легеневої артерії та онкозахворюванням зростає за умови систолічного артеріального тиску  $\leq 105$  мм рт. ст., SpO<sub>2</sub>  $\leq 87$  %, тиску в легеневій артерії  $> 48$  мм рт. ст. та кількості лейкоцитів  $> 9,8 \cdot 10^9$ /л.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: ідея, план дослідження, редагування статті, формулювання висновків – В.Ц.; збір матеріалу, написання статті – Н.Ш., О.Р.; статистичний аналіз даних – В.Ц., Н.Ш., О.Р.*

## Література

1. Tseluyko VY, Yakovleva LM, Sukhova SM, Radchenko OV. Factors related to the improvement of the right ventricular function in patients with pulmonary embolism at short-term follow-up. *Medytsyna nevidkladnykh staniv [Emergency Medicine (Ukraine)]*. 2022;8(1):42-7. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1457>. Ukrainian.
2. Tseluyko VY, Yakovleva LM, Sukhova SM, Kinoshenko KYu, Radchenko OV, Vnukova AS. Clinical and anamnestic characteristics and risk factors in patients with acute pulmonary embolism among residents of Kharkiv. *Medytsyna nevidkladnykh staniv [Emergency Medicine (Ukraine)]*. 2021;17(3):58-63. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234810>. Ukrainian.
3. Tseluyko VY, Kurinna MV, Yakovleva LM. The level of C-reactive protein in patients with acute pulmonary embolism. *Medytsyna nevidkladnykh staniv [Emergency Medicine (Ukraine)]*. 2023;19(5):322-31. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1607>. Ukrainian.
4. Tseluyko VY, Yakovleva LM, Askierov RN, Kurinna MV, Kharchenko LV, Shylo NG. Risk stratification of poor short-term prognosis in patients with high-risk pulmonary embolism. *Medytsyna nevidkladnykh staniv [Emergency Medicine (Ukraine)]*. 2023;19(5):361-9. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>. Ukrainian.
5. Tseluyko VY, Kharchenko LV. Characteristics of the course acute thromboembolism of the pulmonary artery in women. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2023;(46):33-42. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-46-04>. Ukrainian.
6. Venoznyj tromboembolizm: diahnozyka, likuvannia, pro-

- filaktyka. Mizhdystyplinarni klinichni rekomendatsii. Kyiv. 2013. 63 s. Ukrainian.
- Medyko-sotsial'ni aspekty khvorob systemy krovoobihu (analitichno-statystychnyj posibnyk). Za red. Kovalenka VM., Kornats'koho VM. Kyiv. 2009. 147 s. Ukrainian.
  - Matviychuk BO, Fedchyshyn NR, Filyus VV, Stasiv TH, Stasyuk MP, Flyak YaI, Shykoryak OV. The risk of venous thromboembolism in patients of generalsurgery. *Klinichna anatomii ta operatyvna khirurgiia*. 2010;9(4):55-8. Ukrainian.
  - Sigüenza P, López Núñez JJ, Falga Tirado C, Gómez-Cuervo C, Riera-Mestre A, Gil-Díaz A, Verhamme P, Montenegro AC, Barbagelata-López C, Imbalzano E, Monreal M. Enoxaparin for the long-term therapy of venous thromboembolism in patients with cancer and renal insufficiency. *Thromb Haemost*. 2023 Oct 13. <https://doi.org/10.1055/a-2191-7510>. Epub ahead of print. PMID: 37832588.
  - Jakobsen SS, Frøkjær JB, Fisker RV, Kristensen SR, Thorlacius-Ussing O, Larsen AC. Monocyte recruitment in venous pulmonary embolism at time of cancer diagnosis in upper gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Oct 4. <https://doi.org/10.1007/s11239-023-02897-5>. Epub ahead of print. PMID: 37792208.
  - Lavikainen LI, Guyatt GH, Luomaranta AL, Cartwright R, Kalliala IEJ, Couban RJ, Aaltonen RL, Aro KM, Cárdenas JL, Devreux PJ, Galambosi PJ, Ge FZ, Halme ALE, Haukka J, Izett-Kay ML, Joronen KM, Karjalainen PK, Khamani N, Oksjoki SM, Pourjamal N; ROTBIGGS Investigators; Singh T, Tähtinen RM, Vernooij RWM, Tikkinen KAO. Risk of Thrombosis and Bleeding in Gynecologic Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Oct 10;S0002-9378(23)00735-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.10.006>. Epub ahead of print. PMID: 37827272.
  - Liu M, Qiu X, Sun Y, Li Q, Wen J, Liu G, Yao Z, Zhu L. Intensify Standardized Anticoagulation for Cancer-Associated Pulmonary Embolism: From Single-Center Real-World Data. *Clin Ther*. 2023 Oct 12;S0149-2918(23)00378-8. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.09.014>. Epub ahead of print. PMID: 37838562.
  - Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ni Ainle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
  - Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, Ay C, Büller HR, Sørensen HT. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021 Apr 8;137(14):1959-1969. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007338>. PMID: 33171494.
  - Lavikainen LI, Guyatt GH, Luomaranta AL, Cartwright R, Kalliala IEJ, Couban RJ, Aaltonen RL, Aro KM, Cárdenas JL, Devreux PJ, Galambosi PJ, Ge FZ, Halme ALE, Haukka J, Izett-Kay ML, Joronen KM, Karjalainen PK, Khamani N, Oksjoki SM, Pourjamal N; ROTBIGGS Investigators; Singh T, Tähtinen RM, Vernooij RWM, Tikkinen KAO. Risk of Thrombosis and Bleeding in Gynecologic Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Oct 10;S0002-9378(23)00735-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.10.006>. Epub ahead of print. PMID: 37827272.
  - Xiang L, Jin S, Yu Y, Wang D, Chen H. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing gastric cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023 Oct 3;23(1):933. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11424-x>. PMID: 37789268; PMCID: PMC10546706.
  - Napolitano M, Siragusa S. The Role of Injectables in the Treatment and Prevention of Cancer-Associated Thrombosis. *Cancers (Basel)*. 2023 Sep 20;15(18):4640. <https://doi.org/10.3390/cancers15184640>.
  - Catella-Chatron J, Merah A, De Magalhaes E, Moulin N, Accasat S, Duvillard C, Mismetti P, Bertolotti L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension suspicion after pulmonary embolism in cancer patients. *Respir Med Res*. 2019 Nov;76:34-7. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2019.08.002>.
  - Shalaby K, Kahn A, Silver ES, Kim MJ, Balakumaran K, Kim AS. Outcomes of acute pulmonary embolism in hospitalized patients with cancer. *BMC Pulm Med*. 2022 Jan 6;22(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01808-9>.
  - Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021 Feb 23;5(4):927-74. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>.
  - Girard P, Laporte S, Chapelle C, Falvo N, Falchero L, Cloarec N, Monnet I, Burnod A, Tomasini P, Boulon C, Debourdeau P, Boutruche B, Scotté F, Lamblin A, Meyer G. Failure of the Ottawa Score to Predict the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Cancer Patients: The Prospective PREDICARE Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2022 Jan;122(1):151-7. <https://doi.org/10.1055/a-1486-7497>.
  - Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient with Cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 10;27(29):4839-47. <https://doi.org/10.1055/10.1200/JCO.2009.22.3271>.
  - Feusette P, Sacha J, Tukiendorf A, Cisowski M, Gierlotka M, Wolny-Rokicka E. Edyta Wolny-Rokicka Clinical manifestations of cancer in patients with acute pulmonary embolism *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2023 Jul 1;24(7):406-13. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001496>.
  - Bertolotti L, Madridano O, Jiménez D, Muriel A, Bikdeli B, Ay C, Trujillo-Santos J, Bosevski M, Sigüenza P, Monreal M. Cancer-Associated Thrombosis: Trends in Clinical Features, Treatment, and Outcomes From 2001 to 2020. *JACC CardioOncol*. 2023 Nov 15;5(6):758-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.003>.
  - Becattini C, Cimmini LA, Bassanelli G, Maggioni AP, Pomero F, Lobascio I, Enea I, Pomata DP, Ruggieri MP, Zalunardo B, Novelli A, Di Fusco SA, Triggiani M, Marzolo M, Fioravanti C, Agnelli G, Gonzini L, Gulizia MM; COPE Investigators. Acute pulmonary embolism and cancer: findings from the COPE study. *Clin Res Cardiol*. 2024 Feb;113(2):288-300. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02323-z>.
  - Casazza F, Becattini C, Rulli E, Pacchetti I, Floriani I, Biancardi M, Scardovi AB, Enea I, Bongarzone A, Pignataro L, Agnelli G. Clinical presentation and in-hospital death in acute pulmonary embolism: does cancer matter? *Intern Emerg Med*. 2016 Sep;11(6):817-24. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1431-9>.
  - Nguyen E, Caranfa JT, Lyman GH, Kuderer NM, Stirbis C, Wysocki M, Coleman CI, Weeda ER, Kohn CG. Clinical prediction rules for mortality in patients with pulmonary embolism and cancer to guide outpatient management: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2018 Feb;16(2):279-92. <https://doi.org/10.1111/jth.13921>.
  - Ye L, Xie H, Lai M, Zheng G, Xie Y, Liu X. Risk factors for patients with acute hospital-acquired symptomatic pulmonary thromboembolism. *Sci Rep*. 2023 May 9;13(1):7552. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34589-8>.

29. Sørensen HT, Pedersen L, van Es N, Büller HR, Horváth-Puhó E. Impact of venous thromboembolism on the mortality in patients with cancer: a population-based cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Sep 28;34:100739. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100739>.
30. Nov Dong HY, Tong MS, Wang J, Liu Y, Tao GY, Petersen RH, Jara-Palomares L, Wang Y, Sun YB, Chen J. Risk factors for pulmonary embolism in lung cancer patients with lower limb deep venous thrombosis: a case-control study. *Transl Lung Cancer Res.* 2023 Jul 31;12(7):1539-48. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-346>.
31. Jiarui Zhang, Adila Ali, Yu Liu, Lige Peng, Jiaqi Pu, Qun Yi, Haixia Zhou. Additive prognostic value of serum calcium to the ESC risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb J.* 2023 Feb 15;21(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00461-y>.

**V.Y. Tseluyko, N.G. Shilo, O.O. Romanenko**

V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

## The course of the pulmonary embolism in patients with oncological diseases

**The aim** – to identify factors associated with in-hospital mortality among patients with acute pulmonary embolism (PE) and oncological diseases.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 647 medical records of patients with acute PE treated at one center from January 1, 2018, to January 1, 2020, was conducted. Among them, 115 patients had verified oncological diseases. PE diagnosis in all patients was confirmed by computed tomography and/or autopsy results. Alongside laboratory studies, patients underwent ultrasound examination.

**Results and discussion.** A comparative assessment of clinical and anamnestic parameters in patients with PE, depending on the presence of oncological diseases, was conducted. The analysis revealed that patients with PE associated with oncological process were on average 5 years older, with higher proportion of elderly patients, and less frequently had anamnestic episodes of venous thrombosis (13.9 % vs. 24.6 %), but predictably more often had additional risk factors, such as blood transfusions, central venous catheters, and laparoscopic interventions. According to the results of the multifactorial regression analysis, factors independently influencing the risk of in-hospital death in patients with acute PE and oncological diseases included decrease of blood pressure, saturation, an increase of the pulmonary artery pressure, leukocytosis and presence of atrial fibrillation. The ROC analysis results allowed determining threshold values of parametric indicators associated with the risk of death during the hospital period in a patient with PE and oncological diseases, i.e. blood pressure  $\leq 105$  mm Hg, SpO<sub>2</sub>  $\leq 87$  %, pulmonary artery pressure  $> 48$  mm Hg, and leukocyte count  $> 9.8 \cdot 10^9/l$ .

**Conclusion.** The risk factors of in-hospital death in patients with PE associated with oncological disease are atrial fibrillation, increased pulmonary artery pressure, leukocyte count, low blood pressure and saturation.

**Key words:** pulmonary embolism, malignant neoplasms; adverse prognosis factors.