

- Vasil'čuk Anatolij. Enioanatomický výkladový slovník. – Skalica: MM a spol., s. r. o., 2012 r. – 1 592 s.
- Vasil'čuk Anatolij. Enioanatomický obrazový slovník. – Skalica: MM a spol., s. r. o., 2012 r. – 784 s.
- Vasil'čuk Anatolij. Mezioborový slovník eniologie. – Skalica: MM a spol., s. r. o., 2012 r. – 400 s.
- Vasilchuk Anatolij. The Enioanatomy of Human Subtle Bodies / Monograph. – Skalica: MM a spol., s. r. o., 2012 y. – 684 s.: il.

**Р.І. ЛІТВІНЯК**

## **ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ПОРУШЕННЯМ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ**

*В оглядовій статті розглянуто механізми розладу гемостазу у хворих із злоякісними пухлинами. Охарактеризовано особливості паранеопластичних синдромів, що супроводжуються порушенням системи гемостазу.*

*Ключові слова: гемостаз, паранеопластичний тромбоемболізм, паранеопластичний тромбоцитоз, паранеопластична аутоімунна тромбоцитопенія.*

*В обзорной статье рассмотрено механизмы расстройства гемостаза у больных из злокачественными опухолями. Охарактеризовано особенности паранеопластических синдромов, которые сопровождаются нарушениями системы гемостаза.*

*Ключевые слова: гемостаз, паранеопластический тромбоемболізм, паранеопластический тромбоцитоз, паранеопластическая аутоиммунная тромбоцитопения.*

*This review article considers the mechanisms of hemostasis failure in patients with malignant tumors. Specific features of paraneoplastic syndromes accompanied by hemostasis dysfunction are described.*

*Key words: hemostasis, paraneoplastic thromboembolism, paraneoplastic thrombocytosis, paraneoplastic autoimmune thrombocytopenia.*

Під терміном «гемостаз» розуміють процес утворення згустка в ушкоджених судинах, який запобігає крововтраті і забезпечує рідкий стан крові у просвіті кровоносних судин. Система гемостазу – одна з найважливіших систем підтримання життєдіяльності організму, а її функціонування базується на взаємодії і взаємодоповненні багатьох складових: клітин організму, біологічно активних речовин (гормонів, цитокінів), чинників зсідання крові і фібринолізу. Основними функціями системи гемостазу є: попередження кровотечі та крововтрати; забезпечення структурної цілісності судинної стінки в нормі і при її пошкодженні; підтримання стабільного агрегатного стану крові; запобігання внутрішньосудинному зсіданню крові: лізис тромбів; створення передумов для оптимальної регенерації пошкоджених тканин [1].

Вивчення проблем порушення гемостазу при злоякісних новоутворах досі залишається надзвичайно актуальним. Тромбоемболічні ускладнення поширені у хворих із різноманітними формами злоякісних новоутворів, а виникнення тромбозу часто ускладнює процес лікування пацієнта. У приблизно 20% пацієнтів з клінікою венозного тромбоемболізму (ВТЕ - симптомокомплекс, що поєднує у собі тромбоемболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен), виявляють злоякісну пухлину, наявність якої, у свою чергу, підвищує ризик виникнення ВТЕ у сім разів [2,3]. Ризик рецидиву ВТЕ протягом одного року становить 21% серед онкологічних хворих, порівняно із 7% у неонкологічних хворих [4].

Ще у 1865 році французький лікар Арман Труссо у своїй лекції "Phlegmasia Alba Dolens" вперше відмітив часте поєднання гострого тромбофлебіту глибоких вен обох кінцівок із раком. З того часу описано ряд паранеопластичних тромбоемболічних розладів, що супроводжуються ураженням як артерій, так і вен, які об'єднують під назвою «синдром Труссо». Вивченню патофізіологічних особливостей порушень системи гемостазу в онкологічних хворих присвячено багато статей та наукових досліджень. У 1972 році вчені Vales та Warren досліджували адгезію клітин пухлини до судинної стінки. Вони користувалися двома моделями. У випадку першої моделі комплекси тромбоцит-пухлинні клітини розміщувалися навколо інтактного ендотелію. Внаслідок секреції пухлиною фактора судинної проникності відбувалося роз'єднання міжклітинних контактів. При цьому клітини новоутвору досягали тромбогенного субендотеліального шару. Інша модель полягала в тому, що ендотеліальний покрив механічно пошкоджувався, після чого малігнізовані клітини закладалися у моношар з тромбоцитів та фібрину, адгезованих у субендотелій. Обидва дослідження продемонстрували складну взаємодію між злоякісними клітинами, судинним ендотелієм, тромбоцитами та системою коагуляції. Останні спостереження виявили властивість пухлинних клітин, які транспортуються кров'ю, прилипати до ендотелію та викликати ушкодження ендотеліальних клітин. Тромбоцити скупчуються навколо туморозних клітин та виділяють речовини, що посилюють руйнування ендотеліальних клітин і приваблюють інші тромбоцити. Встановлено, що патогенезі паранеопластичних тромбоемболізмів важливу роль відіграють наступні властивості клітин ендотелію: продукція антикоагулянтів та факторів фібринолізу, синтез простагліцину та ендотеліального фактора релаксації, інактивація серотоніну і катехоламінів [5].

Механізми тромбоутворення в онкологічних хворих мають свої особливості. Німецький вчений Рудольф Вірхов виявив основні фактори внутрішньосудинного тромбозу: 1) ушкодження судинної стінки; 2) підвищення схильності крові до згортання; 3) уповільнення швидкості кровотоку. Серед цих елементів класичної тріади Вірхова саме гіперкоагуляція, індукована пухлинними клітинами, має визначальну роль у хворих зі злоякісними новоутвореннями. Найбільше вивчені два шляхи активації системи гемостазу: утворення пухлинного тканинного фактора (ТФ) та ракового прокоагулянту. Об'єднання ТФ з фактором VII призводить до утворення комплексу, активуючого фактори Ха і тромбін, що запускають процес внутрішньосудинного згортання крові. Раковий прокоагулянт експресується пухлинними клітинами та безпосередньо активує X фактор згортання крові. Також прокоагулянтна активність пухлинної тканини пов'язана із утворенням у пухлині рецептора фактора V, речовин із властивостями XIII фактора, прозапальних цитокінів, інгібіторів фібринолізу [6]. Важливу роль відіграють порушення антикоагулянтної та фібринолітичної систем. Зменшення рівня антитромбіну III у хворих із злоякісними пухлинами виникає внаслідок його підвищеного споживання. У деяких пацієнтів знижується кількість тромбомодуліну. Тромбомодулін – протеоглікан судин, що є рецептором для тромбіну. Еквімолярний (1:1) комплекс тромбін-тромбомодулін не викликає перетворення фібриногену у фібрин, пришвидшує інактивацію тромбіну антитромбіном III і активує протеїн C - один із фізіологічних антикоагулянтів крові.

Нижче буде оглянуто особливості паранеопластичних синдромів, що супроводжуються порушенням системи гемостазу.

**Паранеопластичний артеріальний та венозний тромбоемболізм.** Тромбоемболізм - друга найпоширеніша причина смерті у хворих із злоякісними пухлинами. Ішемія кінцівки, зумовлена артеріальним емболізмом, описана при феохромоцитомі, меланомі та ангіосаркомі. Також поодинокі випадки зустрічаються при аденокарциномі підшлункової залози та парагангліомі каротидного синуса [7]. Вважається, що надмірна секреція прокоагуляційного тканинного фактору та фосфатидилсерину можуть відповідати за виникнення артеріального та венозного емболізму у людських клітинних лініях меланоми та феохромоцитоми. Окрім того, розлади процесу згортання крові пов'язують з активацією онкогенів та інактивацією генів-супресорів пухлин (PTEN, MET чи p53) [8]. У Великобританії проводився аналіз 56000 випадків

ВТЕ (2010-2011 рр.), при цьому у 4150 хворих (7,41%) виявлено рак тої чи іншої локалізації. За іншими даними, з 20–64% пацієнтів з ідіопатичним ВТЕ близько 4–10% матимуть злоякісний новоутвір. Chung WS та співавтори виявили, що найчастіше з ВТЕ асоціюються рак легень (14.8%), колоректальний рак (14.1%) та рак шийки матки (12.7%) [9,10]. Tagalakis та його колеги встановили, що в 13.6% із 493 пацієнтів з недрібноклітинним раком легень присутні об'єктивні ознаки тромбозу глибоких вен. 60% хворих мали гістологічно підтверджену аденокарциному, а плоскоклітинний рак займав 25% випадків [11]. При дифдіагностиці паранеопластичного тромбоемболізму важливо відокремити ВТЕ, зумовлені пухлинною інвазією судинної стінки, метастатичним поширенням захворювання чи фрагментацією кардіальних тромботичних мас. Busch A та співавтори описали унікальний клінічний випадок: у пацієнта із дисемінованою нейроендокринною пухлиною спостерігалися прогресуючі тромбоемболії в обидва кола кровообігу. При цьому виникли двобічна ішемія нижніх кінцівок, легеневий емболізм та ішемічний інсульт головного мозку [12].

Звичайно, паранеопластична природа тромбоемболізму у більшості епідеміологічних досліджень прицільно не вивчалася. Враховуючи той факт, що сумарна кількість усіх випадків паранеопластичних синдромів згідно різних джерел становить 12-15%, то і відсоток паранеопластичних тромбоемболізмів буде значним.

**Тромбоцитоз** часто асоціюється із лімфомою Годжкіна, негоджкінськими лімфомами та лейкозіями. Підвищення кількості тромбоцитів виникає на ранніх стадіях різноманітних мієлопроліферативних захворювань, включно з істинною поліцитемією та хронічною мієлоїдною лейкозією. Описуються випадки паранеопластичного тромбоцитозу і при солідних пухлинах. Цікавою є стаття Hwang SJ та співавторів. Згідно їхніх даних у 31 (2,7%) з 1 154 пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою діагностували підвищену кількість тромбоцитів ( $\geq 400$  К/мм<sup>3</sup>). Хворі із паранеопластичним тромбоцитозом були помітно молодшими, мали вищий рівень  $\alpha$ -фетопротейну та ступінь тромбозу портальної вени. Також у пацієнтів цієї групи були більший об'єм пухлинної маси та коротке виживання. Аналіз множинної логістичної регресії показав, що об'єм пухлини  $\geq 30\%$  та рівень плазмового  $\alpha$ -фетопротейну  $\geq 140$  000 нг/мл підвищують вірогідність розвитку тромбоцитозу. Однією із причин паранеопластичного тромбоцитозу, особливо у хворих із гепатоцелюлярною карциномою, є підвищений рівень тромбопоетину. Тромбопоетин — це глікопротеїновий гормон, що виробляється, головним чином, печінкою, меншою мірою — в нирках, кістковому мозку, селезінці. Стимулює ріст та дозрівання мегакаріоцитів, продукцію тромбоцитів. Кількість кров'яних пластинок корелює із концентрацією сироваткового інтерлейкіну-6. Радикальна резекція пухлини зумовлює зниження тромбопоетину та нормалізацію кількості тромбоцитів. Застосування анти-IL-6-антитіл нормалізує рівень тромбоцитів, зокрема у хворих із раком яєчника та метастатичною ренальною карциномою [14].

**Паранеопластична аутоімунна тромбоцитопенія** часто асоціюється із солідними пухлинами. Krauth MT та його колеги проаналізували 68 опублікованих клінічних випадків аутоімунної тромбоцитопенії, що виникли у хворих із злоякісними пухлинами внутрішніх органів. Найчастіше цей паранеопластичний синдром зустрічався у пацієнтів з раком легень та молочної залози, рідше — при раку нирки та яєчників. Аутоімунна тромбоцитопенія у половині випадків маніфестує одночасно із раком, у 25% хворих перед симптомами пухлини, у інших — після її виявлення та лікування. В останньому випадку поява паранеопластичної тромбоцитопенії часто свідчить про рецидив раку. Ефективним є застосування глюкокортикостероїдів [15].

Отже, зміни системи гемостазу, які виникають у хворих із злоякісними пухлинами, характеризуються розладами судинно-тромбоцитарної, антикоагулянтної, фібринолітичної та прокоагулянтної ланок. Тромбоемболізм чи інший паранеопластичний синдром (тромбоцитоз, тромбоцитопенія) можуть бути першими симптомами раку та значно погіршувати прогноз пацієнтів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дзісь Є. І. Основи гемостазіології / Є. І. Дзісь, О. Я. Томашевська. – Київ: Гідромакс, 2006. – 138 с.
2. Lopez JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004; 439–56.
3. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol 2009; 22:9–23.
4. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002; 100:3484–8.
5. Mendelsohn ME, Loscalzo JL. The endotheliopathies. Loscalzo JL, Creager MA, Dzau VJ, editors. Vascular medicine. A textbook of vascular biology and diseases. Boston: Little, Brown and Company, 1992:279-303.
6. Дубініна В. Г. Порушення ланок системи регуляції агрегатного стану крові в онкологічних хворих / В. Г. Дубініна, О. В. Туренко, Д. Г. Гавриченко // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. - 2013. - № 1. - С. 89-99.
7. Aboyan V, Lacroix P, Cornu E, et al. Paraneoplastic arterial thrombosis. Apropos of 2 cases. Arch Mal Coeur Vaiss 1996; 89(10):1297-300.
8. Kirszberg C, Lima LG, Da Silva de Oliveira A, et al. Simultaneous tissue factor expression and phosphatidylserine exposure account for the highly procoagulant pattern of melanoma cell lines. Melanoma Res 2009; 19(5):301-8.
9. Shaboodien R, Stansby G, Hunt BJ, Agarwal R. Unprovoked venous thromboembolism: assess for cancer. Lancet Oncol 2012; 13:973–4.
10. Chung WS, Lin CL, Hsu WH, et al. Idiopathic venous thromboembolism: a potential surrogate for occult cancer. QJM 2014; 107(7):529-36.
11. Tagalakis V, Levi D, Agulnik JS, Cohen V, Kasymjanova G, Small D. High risk of deep vein thrombosis in patients with non-small cell lung cancer: a cohort study of 493 patients. J Thorac Oncol 2007; 2:729–34.
12. Busch A, Tschernitz S, Thurner A, Kellersmann R, Lorenz U. Fatal paraneoplastic embolisms in both circulations in a patient with poorly differentiated neuroendocrine tumour. Case Rep Vasc Med 2013; 2013:739427.
13. Hwang SJ, Luo JC, Li CP, et al. Thrombocytosis: a paraneoplastic syndrome in patients with hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2004; 10(17):2472-7.
14. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. N Engl J Med. 2012; 366(7):610-8.
15. Krauth MT, Puthenparambil J, Lechner K. Paraneoplastic autoimmune thrombocytopenia in solid tumors. Crit Rev Oncol Hematol 2012; 81(1):75-81.

**Я.І. ТОМАШЕВСЬКИЙ,  
М.В. САНДУРСЬКА, С.Ю. САНДУРСЬКА**

### **ДІАГНОСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗУ**

*У статті наведено інформативний метод – діагностики функціонального стану глюконеогенезу за показниками нічної α-кетонуриї.*

*Ключові слова: інсулінорезистентність, глюконеогенез, α-кетонуриї.*

*В статье приведен новый метод диагностики функционального состояния глюконеогенеза по данным ночной α-кетонурии.*

*Ключевые слова: инсулинорезистентность, глюконеогенез, α-кетонурия.*