

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ШИЛО НЕЛЯ ГРИГОРІВНА

УДК 616.131-005.6-06:616-006]-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-АНАТОМІЧНІ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**

Галузь знань 22 – Охорона здоров'я Спеціальність

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Шило Неля Григорівна

Науковий керівник: Целуйко Віра Йосипівна, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2026

АНОТАЦІЯ

Шило Н.Г. «Клініко-анатомічні та терапевтичні особливості тромбоемболії легеневої артерії у онкологічних хворих» – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Подається на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і наук України, Харків, 2026. Дисертаційна робота містить нове вирішення актуального науковопрактичного завдання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» (спеціальність 222 «Медицина») – удосконалення підходів до кардіологічної стратифікації ризику, прогнозування перебігу та оцінки госпітальних наслідків тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у пацієнтів із супутніми злоякісними новоутвореннями на основі комплексного аналізу клінічних, гемодинамічних, ехокардіографічних і лабораторних показників, зокрема маркерів системного запалення.

У ретроспективному одноцентровому дослідженні проаналізовано 647 історій хвороби пацієнтів з підтвердженим діагнозом гострої ТЕЛА, які перебували на стаціонарному лікуванні у спеціалізованому кардіологічному стаціонарі. Серед обстежених пацієнтів у 115 (17,8) випадках ТЕЛА розвивалася на тлі активного злоякісного новоутворення. Середній вік пацієнтів з онкоасоційованою ТЕЛА становив $65,10 \pm 11,67$ року і був достовірно вищим порівняно з неонкологічною групою ($60,3 \pm 14,6$ року; $p=0,001$).

Усім пацієнтам виконували комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження відповідно до сучасних кардіологічних стандартів. Оцінювали фактори ризику венозних тромбоемболічних ускладнень, клінічну тяжкість ТЕЛА, показники системної гемодинаміки, сатурацію киснем, ехокардіографічні параметри правих і лівих відділів серця, тиск у легеневій артерії, а також лабораторні маркери системного запалення. Для стратифікації ризику застосовували шкали PESI та sPESI.

Встановлено, що пацієнти з онкоасоційованою ТЕЛА характеризувалися тяжчим клінічним перебігом захворювання та достовірно вищими класами ризику за шкалами PESI і sPESI. За шкалою PESI пацієнти з онкопатологією значно частіше належали до класів III–V (70,6 % проти 36,2 %; $p < 0,01$), тоді як високий ризик за шкалою sPESI визначався у 94,6 % проти 59,1 % відповідно ($p < 0,00001$).

Незалежними предикторами госпітальної летальності у хворих із ТЕЛА на тлі злякисного процесу стали артеріальна гіпотензія при надходженні ($p = 0,0005$), зниження сатурації киснем ($p = 0,0001$), підвищений тиск у легеневій артерії ($p = 0,0007$), лейкоцитоз ($p \leq 0,0001$) та наявність фібриляції передсердь ($p \leq 0,0001$). За результатами ROC-аналізу встановлено порогові значення ключових прогностичних показників, асоційованих зі зростанням ризику госпітальної смерті.

Окремий розділ роботи присвячено вивченню ролі системного запалення. Підвищення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (НЛС > 3) асоціювалося з вищими класами ризику за шкалами PESI і sPESI та зі зростанням госпітальної летальності (6,9 % проти 2,6 %; $p = 0,049$). Виявлено тісний зв'язок НЛС з легеневою гіпертензією, дилатацією правих відділів серця та зниженням систолічної функції лівого шлуночка. Високе значення площі під ROC-кривою ($AUC = 0,951$) свідчить про високу прогностичну цінність НЛС у кардіологічній оцінці ризику онкоасоційованої ТЕЛА.

Проаналізовано вплив локалізації злякисного новоутворення на перебіг ТЕЛА. Показано, що тип пухлини не є ізольованим детермінантом прогнозу, однак реалізує свій вплив через поєднання вікових характеристик, коморбідності, протипухлинної терапії та вихідного стану серцево-судинної системи.

Отримані результати узгоджуються з даними міжнародних когортних і реєстрових досліджень (RIETE, GARFIELD-VTE, TESEO, Scandinavian Thrombosis and Cancer Study) та доповнюють сучасні уявлення про патофізіологічні механізми й прогностичні чинники онкоасоційованої ТЕЛА. Практичне значення роботи полягає в обґрунтуванні доцільності інтеграції доступних клінічних,

ехокардіографічних і лабораторних показників, зокрема нейтрофільнолімфоцитарного співвідношення, у комплексну кардіологічну стратифікацію ризику пацієнтів з ТЕЛА на тлі злякисних новоутворень з метою оптимізації тактики ведення та прогнозування перебігу захворювання.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії, онкопатологія, системне запалення, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, легенева гіпертензія, прогноз, госпітальна летальність.

SUMMARY

Shylo N. H. Clinical, Anatomical and Therapeutic Features of Pulmonary Embolism in Patients with Malignancies. – Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the field of knowledge 22 Health Care, specialty 222 Medicine – V. N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2026.

The dissertation presents a novel solution to an actual scientific and practical problem in the field of knowledge 22 Health Care (specialty 222 Medicine), namely, the improvement of cardiological risk stratification, prognostic assessment, and evaluation of in-hospital outcomes of pulmonary embolism (PE) in patients with concomitant malignant neoplasms based on a comprehensive analysis of clinical, hemodynamic, echocardiographic, and laboratory parameters, including markers of systemic inflammation.

In a retrospective single-center study, 647 medical records of patients with a confirmed diagnosis of acute pulmonary embolism who were treated in a specialized cardiology hospital were analyzed. Among the examined patients, PE developed in the setting of active malignancy in 115 cases (18.6 %). The mean age of patients with cancer-associated PE was 65.1 ± 11.7 years and was significantly higher compared with the nononcological group (60.3 ± 14.6 years; $p = 0.001$).

All patients underwent comprehensive clinical, laboratory, and instrumental evaluation in accordance with contemporary cardiology standards. Risk factors for venous thromboembolism, clinical severity of PE, systemic hemodynamic parameters, oxygen saturation, echocardiographic characteristics of the right and left heart chambers, pulmonary artery pressure, as well as laboratory markers of systemic inflammation were assessed. Risk stratification was performed using the PESI and sPESI scales.

Patients with cancer-associated PE were found to have a more severe clinical course and significantly higher risk classes according to both PESI and sPESI scores. According to the PESI scale, patients with malignancies more frequently belonged to classes III–V (70.6% vs. 36.2%; $p < 0.01$), while a high-risk category according to sPESI was identified in 94.6 % compared with 59.1 % in the non-oncological group ($p < 0.00001$).

Independent predictors of in-hospital mortality in patients with PE and malignancy included arterial hypotension at admission ($p = 0.0005$), reduced oxygen saturation ($p = 0.0001$), elevated pulmonary artery pressure ($p = 0.0007$), leukocytosis ($p \leq 0.0001$), and the presence of atrial fibrillation ($p \leq 0.0001$). ROC analysis allowed the identification of threshold values of key prognostic parameters associated with an increased risk of inhospital death.

A separate section of the study was devoted to the role of systemic inflammation. An increased neutrophil-to-lymphocyte ratio ($\text{NLR} > 3$) was associated with higher PESI and sPESI risk classes and increased in-hospital mortality (6.9% vs. 2.6%; $p = 0.049$). A strong association was identified between elevated NLR and pulmonary hypertension, right heart chamber dilatation, and reduced left ventricular systolic function. The high area under the ROC curve ($\text{AUC} = 0.951$) indicates a high prognostic value of NLR in the cardiological risk assessment of cancer-associated PE.

The influence of tumor localization on the clinical course of PE was also analyzed. It was demonstrated that tumor type is not an isolated determinant of prognosis; however, its effect is mediated through a combination of age-related characteristics, comorbidity burden, anticancer therapy, and baseline cardiovascular status.

The obtained results are consistent with data from international cohort and registry studies (RIETE, GARFIELD-VTE, TESEO, Scandinavian Thrombosis and Cancer Study) and expand current knowledge regarding the pathophysiological mechanisms and prognostic factors of cancer-associated pulmonary embolism.

The practical significance of this work lies in substantiating the feasibility of integrating readily available clinical, echocardiographic, and laboratory parameters – particularly the neutrophil-to-lymphocyte ratio – into comprehensive cardiological risk stratification of patients with pulmonary embolism and malignancies in order to optimize management strategies and improve prognostic assessment.

Key words: pulmonary embolism, malignancy, systemic inflammation, neutrophil-to-lymphocyte ratio, pulmonary hypertension, prognosis, in-hospital mortality.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях України, включених до міжнародної наукометричної бази Scopus

1. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Аскеров Р.Н., Курінна М.В., Харченко Л.В., **Шило Н.Г.** Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т. 19, № 5. С. 361–369. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612> (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, взято участь у статистичному обробленні отриманих даних).

2. Целуйко В.Й., **Шило Н.Г.**, Романенко О.О. Перебіг тромбоемболії легеневих артерій у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2024. Т. 13, № 1. С. 20–29. DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2024.1.2029> (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, взято участь у статистичному обробленні отриманих даних, здійснено узагальнення результатів щодо особливостей клінічних та інструментальних характеристик пацієнтів з тромбоемболією легеневих артерій на тлі раку, сформульовано висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено статтю до друку).

3. Целуйко В.Й., **Шило Н.Г.** Тромбоемболія легеневих артерій у хворих з онкологічною патологією. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т. 32, № 3. С. 49–58. DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.4958> (Здобувачем проведено пошук і аналіз літературних джерел, участь у наборі та статистичному обробленні даних за результатами клінічно-інструментального обстеження пацієнтів, формулювання висновків спільно з науковим керівником, підготовка рукопису до друку).

4. Целуйко В.Й., **Шило Н.Г.** Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів як прогностичний фактор у пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії

на тлі онкологічного захворювання. *Медицина невідкладних станів*. 2025. Т. 21, №3. С. 263–270. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.3.2025.1868> (*Дисертантові належить пошук та аналіз наукових джерел за досліджуваною проблематикою, участь у викладенні та систематизації основного матеріалу, а також підготовка огляду до друку*).

5. Шило, Н., & Целуйко, В. (2025). Чинники несприятливого прогнозу у хворих на тромбоемболію легеневої артерії на тлі раку. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*, 33(6(57)), 994-1003 <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-05> (*Особистий внесок здобувача: збір та опрацювання матеріалу, написання статті статистичний аналіз даних, написання тексту*)

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації

Опубліковані праці апробаційного характеру: Целуйко В.Й., Шило Н.Г.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with acute pulmonary embolism on the background of oncological disease : постер // ESC Cardio-Oncology 2025 : конгрес Європейського товариства кардіологів з кардіоонкології.

Флоренція, Італія, 2025.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.	11
ВСТУП.	13
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.	18
1.1. Актуальність проблеми тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.	18
1.2. Епідеміологія та прогностичне значення ТЕЛА при онкологічних захворюваннях.	22
1.3. Патофізіологічні механізми рак-асоційованого тромбозу.	25
1.4. Клінічні особливості ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями	27
1.5. Вплив типу злоякісного новоутворення на ризик і прогноз ТЕЛА.	30
1.6. Біомаркери та лабораторні показники.	32
1.7. Хірургічні втручання та післяопераційна ТЕЛА в онкології.	34
1.8. Центральні венозні катетери та ТЕЛА.	36
1.9. Роль протипухлинної терапії у розвитку ТЕЛА.	38
1.10. Напрями майбутніх досліджень.	40
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	43
2.1. Клінічна характеристика пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії. ..	43
2.2. Методи дослідження.	50
2.3. Методи статистичного оброблення даних дисертаційного дослідження. .	51
РОЗДІЛ 3. ПЕРЕБІГ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З ОНКОЛОГІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ.	53
РОЗДІЛ 4. СПІВІДНОШЕННЯ НЕЙТРОФІЛІВ І ЛЕЙКОЦИТІВ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ НА ТЛІ ОНКОЛОГІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ.	71
РОЗДІЛ 5. ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.	87

РОЗДІЛ 6. ЧИННИКИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ З	
ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ НА ТЛІ РАКУ.	103
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	111
ВИСНОВКИ.	124
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.	126
ДОДАТКИ.	146

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

ВТЕ – венозний тромбоемболізм

СН – серцева недостатність

ФП – фібриляція передсердь

ІМ – інфаркт міокарда

ДН – дихальна недостатність

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)

ЦВК – центральний венозний катетер

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

Кок – комбіновані оральні контрацептиви

SpO₂ – 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 діастолічний розмір лівого шлуночка

КСР ЛШ – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка

МШП – міжшлуночкова перегородка

D аорти – діаметр аорти

Р сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії ФВ

ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ЗХ – загальний холестерин

ХС ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ХС ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності TF

– тканинний фактор

NETs – нейтрофільні екстрацелюлярні пастки

НЛС – нейтрофільно-лейкоцитарне співвідношення

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є однією з найтяжчих форм венозного тромбоемболізму та посідає провідне місце серед причин гострої серцево-судинної смертності. Особливої клінічної та наукової значущості ця патологія набуває у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, оскільки злякисний процес є незалежним і потужним фактором ризику тромбоутворення. Встановлено, що венозні тромбоемболічні ускладнення у хворих на рак виникають у декілька разів частіше, ніж у загальній популяції, а ТЕЛА залишається однією з основних причин смерті, не пов'язаної безпосередньо з прогресуванням пухлини.

Патогенез ТЕЛА на тлі онкологічного процесу має складний і багатофакторний характер та включає активацію системи згортання крові під впливом пухлинних клітин, системне запалення, ендотеліальну дисфункцію, порушення імунних механізмів, а також вплив протипухлинної терапії. Додатковими чинниками ризику є хірургічні втручання, хіміо- та таргетна терапія, тривала іммобілізація, супутні інфекційні ускладнення та коморбідна патологія. При цьому частота та клінічні прояви ТЕЛА значною мірою залежать від локалізації злякисного новоутворення, стадії захворювання та активності пухлинного процесу.

Клінічний перебіг ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями часто характеризується атиповою або малосимптомною формою, що ускладнює своєчасну діагностику. Симптоми ТЕЛА нерідко маскуються проявами основного захворювання або побічними ефектами протипухлинного лікування, що призводить до пізнього встановлення діагнозу та зростання ризику несприятливих наслідків. Відомо, що летальність при гострій ТЕЛА у онкопацієнтів істотно перевищує відповідні показники у хворих без онкологічної патології, особливо в ранні терміни після тромбоемболічної події.

Важливою проблемою залишається обмежена прогностична інформативність стандартних шкал ризику та алгоритмів стратифікації тяжкості ТЕЛА, які переважно розроблені для загальної популяції і не повною мірою враховують особливості перебігу захворювання у пацієнтів з раком. Це зумовлює необхідність поглибленого аналізу клінічних, лабораторних та інструментальних показників з метою вдосконалення оцінки прогнозу та оптимізації тактики ведення цієї категорії хворих.

Отже, висока поширеність ТЕЛА серед пацієнтів з онкологічними захворюваннями, її значний вплив на показники смертності, складність своєчасної діагностики та недостатня ефективність існуючих прогностичних підходів визначають актуальність даного дослідження та обґрунтовують доцільність подальшого вивчення особливостей перебігу й прогнозу ТЕЛА на тлі онкологічного процесу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України «Фактори, що визначають особливості клінічного перебігу, прогнозу та підходи до лікування пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії» (№ державної реєстрації 0124U001876, 2023–2026 рр.), а її автор є співвиконавцем теми.

Мета та завдання дослідження – підвищити ефективність діагностики та профілактики тромбоемболії легеневої артерії у онкологічних хворих.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні завдання:

1. Визначити чинники, пов'язані з госпітальною летальністю у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії та онкозахворювання.

2. Визначити локалізацію онкологічного процесу, її вікові та статеві особливості у хворих із тромбоемболією легеневої артерії на тлі онкологічного процесу.

3. Вивчити клінічне та прогностичне значення нейтрофільно - лімфоцитарного співвідношення у хворих із гострою ТЕЛА на тлі онкологічного захворювання.

4. Визначити фактори, які пов'язані з несприятливим прогнозом в найближчі та віддалені періоди у хворих з тромбоемболією легеневої артерії на тлі раку.

Об'єкт дослідження: тромбоемболія легеневої артерії у пацієнтів із супутніми злоякісними новоутвореннями.

Предмет дослідження: клінічні, гемодинамічні, ехокардіографічні, лабораторні та прогностичні характеристики перебігу тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Методи дослідження – анамнестичний, загальноклінічний, фізикальний, лабораторні (загальний та біохімічний аналізи крові), інструментальні (трансторакальна ехокардіографія, ультразвукове доплерографічне дослідження вен верхніх і нижніх кінцівок, багатоспіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки з внутрішньовенним контрастуванням), оцінка структурнофункціонального стану правих і лівих відділів серця, визначення показників легеневої гемодинаміки, статистичні методи аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів:

1. Вперше в Україні проведено комплексне обстеження хворих з ТЕЛА на тлі онкологічного процесу та визначені чинники, які пов'язані з несприятливим прогнозом в госпітальний та відтермінований періоди.

2. Виявлені відмінності локалізації онкологічного процесу у хворих на ТЕЛА, як то висока поширеність раку нирок , що посідає третє місце серед хворих з ТЕЛА.

3. Доведено прогностичне значення співвідношення нейтрофілів до лейкоцитів у онкологічних хворих з ТЕЛА та визначений межовий рівень співвідношення для несприятливого перебігу.

Практичне значення одержаних результатів:

1. Враховуючи важливе прогностичне значення нейтрофільнолімфоцитарного співвідношення, рекомендовано більш широко використовувати його в повсякденному лікуванні хворих та приділяти особливу увагу пацієнтам з ТЕЛА на тлі онкологічного процесу, які мають показник НЛС більше трьох.

2. Додатково до хворих, що мають високий ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою Хорана, слід віднести хворих з раком нирок.

Результати роботи впроваджено у наукову, практичну та освітню діяльність: Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Центр серцево-судинних та цереброваскулярних патологій», Військово-медичному клінічному центрі Північного регіону, комунальному підприємстві «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької обласної ради. Теоретичні та практичні положення дослідження впроваджено у навчально- педагогічний процес кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та кафедри військової терапії Української військово-медичної академії. Впровадження результатів дослідження у клінічну практику та освітній процес підтверджується відповідною офіційною документацією.

Особистий внесок здобувача. Наукові результати та фактичні дані, представлені в дисертаційній роботі, отримані здобувачем самостійно та становлять його особистий внесок у розвиток обраного наукового напрямку. Усі положення, що виносяться на захист, сформульовані автором на основі власних досліджень.

Апробація результатів дослідження. Участь у ESC CARDIO-ONCOLOGY 2025, Флоренція, Італія з постером «Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with acute pulmonary embolism on the background of oncological disease»

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 наукових робіт, у тому числі 2 статті у фахових наукових виданнях, що рекомендовані МОН України, 3 статті у виданнях, що індексується в міжнародній базі Scopus, та постерна доповідь на міжнародній закордонній конференції.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Матеріали дисертації викладено на 139 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 30 таблицями і 15 рисунками. Список використаних джерел включає 243 найменування, з яких 52 кирилицею та 191 латиницею, які викладено на 29 сторінках.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Актуальність проблеми тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є однією з найбільш тяжких форм венозних тромбоемболічних ускладнень та залишається провідною причиною гострої серцево-судинної смертності в усьому світі [9, 41, 45]. У клінічній практиці ТЕЛА характеризується раптовим початком, високим ризиком летального наслідку та значною варіабельністю клінічних проявів, що ускладнює своєчасну діагностику і вибір оптимальної лікувальної тактики [44, 46]. Особливої актуальності ця проблема набуває у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, у яких поєднання зляккісного процесу, системного запалення та порушень гемостазу формує принципово інший клінічний контекст перебігу ТЕЛА [38, 78].

За даними сучасних епідеміологічних досліджень, венозні тромбоемболічні ускладнення у пацієнтів зі зляккісними новоутвореннями виникають у 4 – 7 разів частіше, ніж у загальній популяції, а онкопатологія розглядається як один із найпотужніших незалежних факторів ризику тромбоутворення [10, 60, 88, 98]. При цьому ТЕЛА не лише ускладнює перебіг основного захворювання, але й суттєво впливає на загальну та безрецидивну виживаність хворих, незалежно від стадії пухлинного процесу та проведеного лікування [61, 116].

Слід зазначити, що для онкологічних пацієнтів із ТЕЛА характерне поєднання високого тромботичного та геморагічного ризику, що істотно відрізняє їх від неонкологічної популяції [14, 18, 75]. З одного боку, активація системи згортання крові, індукована пухлинним процесом, підвищує ймовірність рецидивів тромбозу; з іншого – проведення хіміотерапії, наявність тромбоцитопенії, анемії та супутніх уражень органів збільшують ризик великих кровотеч [18, 61, 99]. У результаті в цій категорії хворих частіше реєструються ускладнення антикоагулянтної терапії та вища госпітальна й віддалена летальність порівняно з пацієнтами без зляккісних новоутворень [14, 18, 61].

Додатковим чинником, що підвищує клінічну значущість проблеми, є атипичний або малосимптомний перебіг ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. У багатьох випадках клінічні прояви ТЕЛА маскуються симптомами основного пухлинного процесу або побічними ефектами протипухлинної терапії, що призводить до пізньої діагностики та відтермінування лікувальних заходів [86, 107, 110]. Зростання доступності сучасних методів візуалізації сприяло підвищенню частоти виявлення інцидентної ТЕЛА під час планового онкологічного стадіювання або контрольних досліджень [112–115]. Проте клінічне та прогностичне значення таких форм ТЕЛА залишається предметом дискусій, що додатково ускладнює прийняття клінічних рішень [106, 114].

Важливим аспектом актуальності проблеми є те, що розвиток ТЕЛА у хворих на рак часто стає причиною зміни або відтермінування протипухлинного лікування. Необхідність тривалої антикоагулянтної терапії, ризик кровотеч та загальне погіршення стану пацієнта можуть обмежувати можливості проведення хіміотерапії, хірургічних втручань або променевої терапії, що негативно впливає на контроль пухлинного процесу та загальний прогноз захворювання [34, 36, 85]. Таким чином, ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями має не лише кардіо- та ангіологічне, але й виражене онкологічне значення [18, 84].

Крім того, онкологічна популяція є надзвичайно гетерогенною за типом пухлин, стадією захворювання, біологічними характеристиками новоутворень та супутньою патологією. Це зумовлює значну варіабельність клінічного перебігу ТЕЛА та обмежує можливість прямого застосування стандартних алгоритмів діагностики й лікування, розроблених для загальної популяції [9, 46]. Найвні шкали ризику, діагностичні підходи та прогностичні моделі не завжди адекватно відображають реальний ризик несприятливих подій у пацієнтів з онкопатологією, що підкреслює необхідність їх подальшої адаптації та вдосконалення [3, 87].

Таким чином, ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями слід розглядати не лише як ускладнення злоякісного процесу, але і як самостійний мультифакторний клінічний синдром, що істотно впливає на перебіг захворювання, вибір лікувальної тактики та прогноз [18, 61, 78]. Поєднання злоякісного процесу, системного запалення, активації гемостазу, молекулярнобіологічних особливостей пухлин та впливу протипухлинної терапії формує унікальний патофізіологічний фон, у якому стандартні підходи до ведення ТЕЛА можуть бути недостатньо ефективними [38, 65, 84].

У зв'язку з цим особливо актуальним є поглиблений аналіз механізмів розвитку ТЕЛА, факторів ризику та прогностичних маркерів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, що дозволить удосконалити стратегії ранньої діагностики, оптимізувати підходи до стратифікації ризику та персоналізувати лікувальну тактику у цієї складної категорії хворих [15, 34, 39, 85].

Окремої уваги заслуговує той факт, що тромбоемболія легеневої артерії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями часто розвивається на тлі вже існуючого функціонального виснаження організму. Кахексія, анемія, порушення білкового обміну, хронічна інтоксикація та поліорганна дисфункція істотно знижують компенсаторні можливості серцево-судинної та дихальної систем, унаслідок чого навіть немасивні тромбоемболічні ураження можуть призводити до швидкої гемодинамічної декомпенсації [14, 61, 75]. Це пояснює, чому клінічний перебіг ТЕЛА в онкологічних пацієнтів часто є непропорційно тяжчим порівняно з об'ємом тромботичного ураження легеневого судинного русла [61, 88].

Не менш важливим аспектом є значний вплив сучасних методів протипухлинного лікування на ризик розвитку ТЕЛА. Хіміотерапія, таргетна терапія, імунотерапія та комбіновані підходи здатні модифікувати як коагуляційний гомеостаз, так і функціональний стан ендотелію, сприяючи формуванню протромботичного середовища [37, 40, 83]. Водночас ці ж методи лікування можуть поглиблювати тромбоцитопенію та порушення судинної стінки,

підвищуючи ризик геморагічних ускладнень [18, 75, 99]. Таким чином, клініцист опиняється в умовах постійного балансу між необхідністю профілактики тромбозу та запобіганням кровотечам, що суттєво ускладнює прийняття терапевтичних рішень [75, 101].

Актуальність проблеми ТЕЛА в онкологічній практиці посилюється також демографічними тенденціями. Збільшення тривалості життя населення, підвищення виживаності онкологічних пацієнтів та розширення показань до активного протипухлинного лікування призводять до зростання абсолютної кількості хворих, які перебувають у групі високого ризику венозних тромбоемболічних ускладнень [10, 98]. У цьому контексті ТЕЛА все частіше розглядається не як рідкісне ускладнення, а як закономірний компонент перебігу злоякісного процесу, що вимагає системного підходу до профілактики, ранньої діагностики та лікування [60, 84].

Суттєвою клінічною проблемою залишається і те, що стандартні алгоритми стратифікації ризику ТЕЛА, розроблені для загальної популяції, не завжди адекватно відображають реальний прогноз у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Вплив пухлинного процесу, протипухлинної терапії та супутніх ускладнень може нівелювати прогностичну цінність окремих клінічних і лабораторних показників, що підкреслює необхідність пошуку додаткових маркерів ризику та створення адаптованих прогностичних моделей для цієї категорії хворих [3, 87, 116].

З організаційної точки зору проблема ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями має значні наслідки для системи охорони здоров'я. Подовження термінів госпіталізації, необхідність інтенсивного моніторингу, повторні госпіталізації з приводу рецидивів тромбозу або кровотеч, а також висока вартість тривалої антикоагулянтної терапії формують суттєве економічне навантаження [75, 99, 119]. Це додатково обґрунтовує доцільність розробки ефективних стратегій

ранньої ідентифікації пацієнтів з високим ризиком несприятливого перебігу ТЕЛА [34, 85].

Важливо також зазначити, що своєчасне виявлення та адекватне лікування ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями має не лише прогностичне, але й етичне значення. Запобігання раптової смерті, зменшення частоти тяжких ускладнень і покращення якості життя є ключовими цілями сучасної медицини, особливо у пацієнтів із потенційно обмеженим прогнозом через основне захворювання [18, 61]. У цьому аспекті ТЕЛА постає як критичний чинник, вплив на який може істотно змінити клінічну траєкторію перебігу хвороби [84, 116].

Таким чином, сукупність епідеміологічних, патофізіологічних, клінічних та організаційних чинників визначає надзвичайно високу актуальність проблеми тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Усвідомлення багатофакторності цієї проблеми створює підґрунтя для подальшого поглибленого аналізу епідеміології, механізмів розвитку, клінічних особливостей та прогностичних підходів, що й зумовлює необхідність проведення даного дослідження [18, 60, 61, 116].

1.2 Епідеміологія та прогностичне значення ТЕЛА при онкологічних захворюваннях

Злоякісні новоутворення є одним із найпотужніших незалежних факторів ризику розвитку венозних тромбоемболій, зокрема тромбоемболії легеневої артерії [10, 60, 88]. Взаємозв'язок між онкологічним процесом і тромбозом має складний двобічний характер: з одного боку, злоякісне новоутворення індукує протромботичний стан, з іншого – розвиток венозних тромбоемболічних ускладнень може бути першим клінічним проявом прихованого онкологічного процесу [60]. Такий взаємозв'язок зумовлює особливе місце ТЕЛА в структурі ускладнень онкологічних захворювань і визначає її значущість як клінічного та прогностичного маркера [61, 116].

За результатами популяційних і когортних досліджень, частота венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями суттєво перевищує показники загальної популяції, при цьому ризик розвитку ТЕЛА зберігається протягом усього перебігу онкологічного захворювання [10, 98]. Найвищий рівень тромботичних подій спостерігається в перші місяці після встановлення онкологічного діагнозу, а також у періоди активного протипухлинного лікування [98]. Водночас підвищений ризик ВТЕ може зберігатися і на пізніших етапах захворювання, що свідчить про тривалий вплив пухлинного процесу на систему гемостазу [10, 98].

Особливу увагу привертає той факт, що розвиток ВТЕ, зокрема ТЕЛА, є незалежним предиктором смертності у пацієнтів з онкологічними захворюваннями навіть після корекції на стадію пухлини, вік та супутню патологію [61, 88, 116]. Це означає, що тромботичні ускладнення мають самостійний негативний вплив на прогноз, а не є лише маркером тяжчого перебігу основного захворювання [61, 116]. Дані Scandinavian Thrombosis and Cancer Study переконливо демонструють достовірне зниження як короткострокової, так і довготривалої виживаності у пацієнтів з онкопатологією та ВТЕ порівняно з онкологічними хворими без тромботичних подій [116].

Важливо підкреслити, що ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями характеризується вищою летальністю не лише в гострому періоді, але й у віддаленій перспективі [61, 88]. Навіть після успішного лікування гострої ТЕЛА ці пацієнти мають підвищений ризик рецидивів тромбозу, прогресування серцево-легеневих ускладнень та смерті, що зумовлює необхідність тривалого клінічного спостереження і повторної оцінки ризику [61, 75, 99].

Результати великих міжнародних реєстрів реальної клінічної практики, зокрема GARFIELD-VTE та TESEO, засвідчили, що онкологічні пацієнти з ТЕЛА значно частіше зазнають як повторних тромботичних подій, так і великих кровотеч у процесі антикоагулянтної терапії [75, 99, 119]. Це підкреслює складність ведення

таких хворих та обмеженість універсальних терапевтичних підходів [75, 99]. Висока частота ускладнень лікування безпосередньо впливає на прогноз і є однією з причин несприятливих клінічних результатів у цій популяції [99, 119].

Епідеміологічні характеристики ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями є вкрай гетерогенними та значною мірою залежать від типу пухлини, її стадії, біологічних властивостей і застосованих методів лікування [10, 61]. Частота ТЕЛА істотно варіює між різними нозологічними формами злоякісних новоутворень, що зумовлює необхідність диференційованого підходу до оцінки ризику та профілактики тромботичних ускладнень [98, 116]. Крім того, прогностичне значення ТЕЛА може змінюватися залежно від локалізації пухлини та загального стану пацієнта, що ускладнює пряме порівняння результатів різних досліджень [61, 116].

Окрему проблему становить інцидентна ТЕЛА, частота виявлення якої зростає у зв'язку з широким застосуванням комп'ютерної томографії у процесі онкологічного стадіювання та моніторингу лікування [112–115]. Незважаючи на відсутність вираженої клінічної симптоматики, інцидентна ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями не є доброякісною знахідкою і в багатьох випадках асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих подій [86, 107, 114]. Разом з тим клінічне значення таких форм ТЕЛА та оптимальна тактика їх ведення залишаються предметом активних наукових дискусій, що відображає відсутність єдиного підходу у реальній клінічній практиці [106, 114].

Слід також враховувати вплив часу виникнення ТЕЛА відносно моменту встановлення онкологічного діагнозу. ТЕЛА, що розвивається на ранніх етапах онкологічного захворювання, нерідко асоціюється з більш агресивним перебігом пухлинного процесу та гіршим прогнозом [61, 88], тоді як тромботичні події на пізніх стадіях можуть відображати загальне прогресування захворювання і виснаження компенсаторних механізмів організму [75, 116]. Така часозалежна гетерогенність додатково ускладнює інтерпретацію епідеміологічних даних [116].

З огляду на наведене, ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями слід розглядати не лише як часте ускладнення, але і як важливий прогностичний маркер, що відображає тяжкість перебігу злякисного процесу та істотно впливає на клінічні результати [61, 88, 116]. Висока поширеність, значна варіабельність епідеміологічних характеристик і доведений негативний вплив на виживаність зумовлюють необхідність подальшого поглибленого аналізу факторів ризику, механізмів розвитку та підходів до стратифікації ризику ТЕЛА в онкологічній популяції, що й обґрунтовує актуальність даного напрямку досліджень [60, 61, 116].

1.3 Патофізіологічні механізми рак-асоційованого тромбозу

Рак-асоційований тромбоз є складним багаторівневим процесом, що формується внаслідок взаємодії пухлинних клітин, системи гемостазу, імунної відповіді та судинного ендотелію [65, 71, 79]. На відміну від тромбозу в загальній популяції, при онкологічних захворюваннях протромботичний стан має хронічний характер і підтримується постійною активацією кількох патогенетичних ланок одночасно [65, 79]. Це зумовлює не лише підвищену частоту тромботичних подій, але й їхню схильність до рецидивування та тяжчого клінічного перебігу [71, 79].

Центральну роль у формуванні гіперкоагуляційного стану відіграють безпосередньо пухлинні клітини, які здатні експресувати тканинний фактор та інші прокоагулянтні молекули [65, 71]. Активація тканинного фактора запускає каскад згортання крові з утворенням тромбіну, що, у свою чергу, стимулює агрегацію тромбоцитів, утворення фібринового каркасу та стабілізацію тромбу [65, 79]. Вивільнення пухлинними клітинами мікроезерикул із прокоагулянтною активністю додатково посилює системну коагуляційну відповідь і сприяє генералізованій активації гемостазу [71, 79].

Важливим компонентом раково-асоційованого тромбозу є дисфункція судинного ендотелію [65]. Пухлинні клітини, а також цитокіни та фактори росту, що продукуються в пухлинному мікрооточенні, порушують антикоагулянтні

властивості ендотелію, знижуючи експресію тромбомодуліну та простацикліну і водночас підвищуючи адгезивність судинної стінки [65, 71]. У таких умовах ендотелій втрачає свою захисну роль і стає активним учасником тромбоутворення [65].

Суттєве значення у патогенезі раково-асоційованого тромбозу має системне запалення, яке є характерною ознакою злякисного процесу [71, 80]. Хронічна активація прозапальних цитокінів сприяє посиленню коагуляційної відповіді, інгібуванню фібринолізу та активації клітин крові [71, 79]. Запалення створює умови для персистуючої взаємодії між імунною системою та гемостазом, що підтримує тромботичний потенціал навіть за відсутності гострих тригерів [65, 80].

Окрему роль у сучасних уявленнях про механізми раково-асоційованого тромбозу відіграють нейтрофільні позаклітинні пастки (NETs) [80–82]. NETs являють собою сітчасті структури з ДНК, гістонів і протеаз, які вивільняються активованими нейтрофілами у відповідь на пухлинні та запальні стимули [80, 81]. Ці структури створюють матрицю для адгезії тромбоцитів і еритроцитів, сприяють активації факторів згортання та підвищують резистентність тромбу до фібринолізу [80 – 82]. Таким чином, NETs виступають ключовою ланкою, що поєднує імунну відповідь із процесами тромбоутворення [81, 82].

Не менш важливою є роль тромбоцитів у формуванні раково-асоційованого тромбозу [71, 79]. Тромбоцити не лише беруть участь у гемостазі, але й активно взаємодіють із пухлинними клітинами, сприяючи їхній адгезії, інвазії та метастазуванню [71]. Активація тромбоцитів у онкологічних пацієнтів супроводжується вивільненням біологічно активних речовин, які додатково стимулюють коагуляцію та підтримують тромботичне мікрооточення [79].

Патогенетичні механізми раково-асоційованого тромбозу значною мірою модифікуються біологічними характеристиками пухлини [57, 105, 129 – 131]. Молекулярно-генетичні особливості злякисних новоутворень, зокрема активація певних онкогенних сигнальних шляхів, можуть безпосередньо впливати на

експресію прокоагулянтних факторів, інтенсивність запальної відповіді та ступінь взаємодії пухлинних клітин із компонентами системи гемостазу [57, 105, 129]. Це пояснює різну тромботичну схильність при різних типах пухлин і навіть у межах однієї нозологічної форми [129 – 131].

Важливо зазначити, що раково-асоційований тромбоз є динамічним процесом, інтенсивність якого змінюється впродовж перебігу онкологічного захворювання [65, 79]. Прогресування пухлини, розвиток метастазів, відповідь на протипухлинну терапію та поява ускладнень можуть як посилювати, так і тимчасово зменшувати тромботичний потенціал [65, 71]. Така динамічність ускладнює прогнозування ризику тромбозу та потребує багаторазової переоцінки патофізіологічного стану пацієнта [79].

Таким чином, раково-асоційований тромбоз є результатом складної взаємодії пухлинних, судинних, імунних та коагуляційних механізмів [65, 71, 79]. Багатофакторність і мінливість цих процесів зумовлюють гетерогенність клінічних проявів та обмежують можливість використання універсальних прогностичних підходів [79, 82]. Розуміння глибоких патофізіологічних механізмів тромбоутворення при онкологічних захворюваннях створює підґрунтя для подальшого аналізу клінічних особливостей, пошуку надійних біомаркерів і розробки персоналізованих стратегій ведення пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії [71, 80, 82].

1.4 Клінічні особливості ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями

Клінічні прояви тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями характеризуються значною варіабельністю та часто мають неспецифічний характер. Типові симптоми ТЕЛА, такі як задишка, біль у грудній клітці, тахікардія або кашель, у цієї категорії хворих нерідко є слабо вираженими

або маскуються проявами основного онкологічного захворювання, анемією, плевральним випотом чи токсичними ефектами протипухлинної терапії [89, 96, 107]. Це суттєво ускладнює клінічну настороженість та може призводити до недооцінки тяжкості стану на ранніх етапах захворювання.

У пацієнтів з раком легень клінічна картина ТЕЛА має низку особливостей. Зокрема, задишка часто сприймається як прояв прогресування пухлинного процесу або обструкції дихальних шляхів, тоді як біль у грудній клітці може бути інтерпретований як плевральний синдром чи наслідок пухлинної інвазії. Водночас, незважаючи на менш виражену респіраторну симптоматику, у таких хворих частіше реєструються гемодинамічні порушення, правошлуночкова дисфункція та несприятливі клінічні наслідки, що свідчать про дисоціацію між суб'єктивними скаргами та об'єктивною тяжкістю ТЕЛА [89, 96, 126].

Особливу клінічну групу становлять пацієнти з гінекологічними злоякісними новоутвореннями, а також хворі в післяопераційному періоді після онкохірургічних втручань. У цих пацієнтів ТЕЛА часто розвивається на тлі післяопераційної іммобілізації, травми тканин і транзиторної активації системи згортання крові. Результати систематичних оглядів і метааналізів підтверджують збереження високого ризику післяопераційної ТЕЛА навіть за умов стандартної тромбопрофілактики, що зумовлює необхідність підвищеної клінічної настороженості в ранньому післяопераційному періоді [7, 92].

При злоякісних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози ТЕЛА нерідко поєднується з тяжкими порушеннями гемостазу, гіпопротеїнемією, анемією та метаболічними розладами. У таких випадках клінічний перебіг ТЕЛА часто є блискавичним або підгострим, з високою частотою ранньої летальності, що обмежує можливості своєчасної діагностики та ефективного лікування [11, 94, 95]. Крім того, у цих пацієнтів часто спостерігається поєднання тромботичних і геморагічних ускладнень, що ускладнює вибір оптимальної лікувальної тактики.

Суттєві труднощі в клінічній практиці пов'язані з тим, що багато симптомів ТЕЛА у онкологічних пацієнтів можуть помилково трактуватися як прояви прогресування пухлинного процесу або побічні ефекти хіміо- чи імунотерапії. Лихоманка, слабкість, тахікардія, погіршення толерантності до фізичного навантаження та зниження сатурації кисню часто не сприймаються як потенційні ознаки тромбоемболічного ураження легеневих судин [86, 107]. У результаті ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями нерідко діагностується із запізненням, що негативно впливає на ефективність лікування та асоціюється з вищою частотою ускладнень [110].

Окремої уваги заслуговує інцидентна ТЕЛА, яка виявляється під час планових візуалізаційних досліджень, виконаних з метою онкологічного стадіювання або моніторингу відповіді на лікування. Незважаючи на відсутність класичної клінічної симптоматики, інцидентна ТЕЛА у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями не є клінічно нейтральною знахідкою. У низці досліджень показано, що такі пацієнти мають підвищений ризик подальших тромботичних подій та несприятливих клінічних наслідків, що потребує ретельної індивідуальної оцінки та визначення доцільності антикоагулянтної терапії [106, 112–115].

Клінічні особливості ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями також проявляються меншою інформативністю стандартних клінічних шкал оцінки ризику та діагностичних алгоритмів. Симптоми, які у загальній популяції мають високу прогностичну цінність, у онкологічних хворих можуть бути зумовлені іншими причинами, що знижує чутливість і специфічність таких підходів. Це підкреслює необхідність інтегрованої клінічної оцінки з урахуванням типу пухлини, проведеного лікування та загального функціонального стану пацієнта [87, 96].

Таким чином, клінічний перебіг тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями характеризується атипівістю, високою гетерогенністю та частими діагностичними труднощами. Недостатня

специфічність симптомів, поєднання з проявами основного захворювання та вплив протипухлинної терапії зумовлюють необхідність підвищеної клінічної настороженості та індивідуалізованого підходу до кожного пацієнта. Усвідомлення цих клінічних особливостей є ключовим для своєчасної діагностики, оптимізації лікувальної тактики та зниження ризику несприятливих наслідків у цієї складної категорії хворих.

1.5 Вплив типу злоякісного новоутворення на ризик і прогноз ТЕЛА

Ризик розвитку тромбоемболії легеневої артерії та особливості її клінічного перебігу значною мірою визначаються локалізацією, гістологічною структурою та біологічними характеристиками злоякісного новоутворення. Різні типи пухлин відрізняються за ступенем активації системи гемостазу, інтенсивністю системного запалення, схильністю до інвазії та метастазування, що зумовлює істотну гетерогенність тромботичного ризику серед онкологічних пацієнтів [11, 63, 93 – 95]. Найвищі показники захворюваності на ТЕЛА та пов'язаної з нею смертності спостерігаються у пацієнтів з раком легень, підшлункової залози та шлунка. Для цих нозологічних форм характерне поєднання агресивного пухлинного росту, вираженого системного запалення та високої частоти порушень гемостазу, що створює умови для формування стійкого протромботичного стану [11, 93 – 95, 126 – 131]. Рак легень посідає провідне місце серед онкологічних захворювань, асоційованих із розвитком ТЕЛА. Наявність тромбоемболічних ускладнень у цієї категорії хворих достовірно пов'язана зі зниженням як короткострокової, так і довготривалої виживаності незалежно від стадії пухлини та проведеного протипухлинного лікування [61, 130]. Водночас ТЕЛА у пацієнтів з раком легень часто має більш тяжкий перебіг, характеризується вищою частотою гемодинамічної нестабільності та ускладнень з боку правих відділів серця [126]. Особливу клінічну та прогностичну значущість мають молекулярно-генетичні підтипи недрібноклітинного раку легень. Зокрема, ALK-позитивні та EGFRмутантні форми асоціюються з істотно підвищеним ризиком венозних

тромбоемболічних ускладнень, включно з ТЕЛА, що розглядається як незалежний предиктор загальної смертності [57, 105, 129]. Це свідчить про те, що молекулярний профіль пухлини може безпосередньо впливати не лише на чутливість до таргетної терапії, але й на тромботичний ризик та прогноз пацієнта. Злоякісні новоутворення підшлункової залози характеризуються одним із найвищих рівнів тромботичних ускладнень серед усіх онкологічних захворювань. ТЕЛА у таких пацієнтів часто розвивається на тлі вираженої гіперкоагуляції, кахексії, метаболічних порушень і прогресуючої органної дисфункції, що зумовлює надзвичайно несприятливий прогноз навіть при своєчасній діагностиці та лікуванні [11, 94, 95]. Висока рання летальність у цій групі пацієнтів підкреслює необхідність активного моніторингу тромботичного ризику протягом усього перебігу захворювання.

При злоякісних новоутвореннях шлунка ризик ТЕЛА також залишається значним, особливо на пізніх стадіях захворювання та в післяопераційному періоді. Поєднання хірургічного втручання, анемії, порушень білкового обміну та системного запалення формує умови для розвитку як гострих, так і рецидивуючих тромбоемболічних подій, що негативно впливає на загальний прогноз [93–95]. Водночас при інших локалізаціях злоякісних новоутворень, зокрема при раку молочної залози або гематологічних пухлинах, ризик розвитку ТЕЛА є більш варіабельним і значною мірою залежить від стадії захворювання, проведеного лікування та наявності додаткових факторів ризику. У цих випадках ТЕЛА частіше розвивається в контексті протипухлинної терапії або супутніх ускладнень, що потребує індивідуального підходу до оцінки ризику та профілактики тромбозу [63, 116].

Таким чином, тип злоякісного новоутворення є одним із ключових детермінантів як ризику розвитку тромбоемболії легеневої артерії, так і її клінічного перебігу та прогнозу. Урахування локалізації пухлини, її гістологічних і молекулярно-біологічних характеристик дозволяє точніше ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком несприятливих подій та оптимізувати профілактичні

й лікувальні стратегії. Диференційований підхід до ведення онкологічних пацієнтів із ТЕЛА з урахуванням типу злоякісного новоутворення є необхідною умовою покращення клінічних результатів і зниження летальності у цій складній та гетерогенній популяції хворих.

1.6 Біомаркери та лабораторні показники

У сучасних умовах зростаючої гетерогенності онкологічної популяції та складності клінічного перебігу тромбоемболії легеневої артерії особливого значення набуває використання лабораторних біомаркерів як інструментів стратифікації ризику, прогнозування перебігу захворювання та оптимізації лікувальної тактики. На відміну від загальної популяції, у пацієнтів з онкологічними захворюваннями інтерпретація лабораторних показників ускладнюється впливом пухлинного процесу, протипухлинної терапії та супутніх ускладнень, що потребує комплексного підходу до їх оцінки [2, 20, 21, 25, 61].

Одним із ключових напрямів сучасних досліджень є аналіз маркерів системного запалення, які відображають тісний взаємозв'язок між імунною відповіддю, пухлинним мікрооточенням та активацією системи гемостазу. Зокрема, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR) та тромбоцитарнолімфоцитарне співвідношення (PLR) розглядаються як доступні й відтворювані показники системного запалення, що мають незалежне прогностичне значення у пацієнтів з ТЕЛА на тлі онкопатології [20, 21, 25]. Підвищені значення цих індексів асоціюються з тяжчим перебігом захворювання, прогресуванням правошлуночкової дисфункції та підвищеним ризиком ранньої смертності [21, 25, 87].

Важливе місце серед запальних маркерів займає С-реактивний білок, підвищення рівня якого відображає інтенсивність системної запальної відповіді та корелює з несприятливим клінічним перебігом ТЕЛА. У онкологічних пацієнтів збереження високих концентрацій С-реактивного білка в динаміці асоціюється з

підвищеним ризиком ускладнень, рецидивів тромбозу та летального наслідку, що підкреслює доцільність його використання як прогностичного маркера [20, 25, 61].

Окрему групу становлять лабораторні показники, що безпосередньо відображають активацію системи гемостазу. Підвищення рівня D-димеру є характерною ознакою ТЕЛА, однак у пацієнтів з онкологічними захворюваннями його специфічність значно знижена через хронічну коагуляційну активацію, пов'язану з пухлинним процесом. Незважаючи на це, надзвичайно високі значення D-димеру або їх стійке підвищення у динаміці можуть мати додаткову прогностичну цінність та асоціюватися з несприятливим перебігом захворювання [2, 61, 75].

Анемія та тромбоцитопенія, які часто супроводжують онкологічні захворювання, мають подвійне клінічне значення. З одного боку, вони відображають тяжкість основного захворювання та вплив протипухлинної терапії, з іншого – істотно ускладнюють вибір антикоагулянтної тактики та асоціюються з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень і несприятливим прогнозом [14, 18, 61, 75, 99]. Наявність виражених порушень показників загального аналізу крові розглядається як додатковий фактор ризику, який слід враховувати при оцінці прогнозу та плануванні лікування.

Суттєве прогностичне значення у пацієнтів з ТЕЛА мають біомаркери міокардіального стресу та ушкодження, зокрема натрійуретичні пептиди та серцеві тропоніни. Підвищення рівнів цих показників у гострому періоді ТЕЛА достовірно корелює з правошлуночковою дисфункцією та підвищеним ризиком короткострокової смертності [3, 61, 87]. Водночас у пацієнтів з онкологічними захворюваннями їх інтерпретація потребує особливої обережності через можливу кардіотоксичність хіміотерапії, наявність супутньої серцево-судинної патології та хронічне навантаження на міокард [61, 87].

Перспективним напрямом сучасних досліджень є розробка комбінованих прогностичних моделей, що інтегрують лабораторні біомаркери з клінічними та

інструментальними даними. Такі підходи дозволяють підвищити точність стратифікації ризику, особливо у складних клінічних ситуаціях, характерних для онкологічної популяції [61, 75, 116]. Комбіновані моделі мають потенціал для персоналізації лікувальної тактики та оптимізації тривалості антикоагулянтної терапії.

Узагальнюючи наявні дані, слід підкреслити, що жоден окремий лабораторний показник не здатен повною мірою відобразити складність патофізіологічних процесів, які лежать в основі ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Саме тому мультидисциплінарний і мультимодальний підхід із використанням комбінації біомаркерів, клінічних характеристик та інструментальних методів обстеження розглядається як найбільш перспективний шлях удосконалення прогнозування ризику та персоналізації ведення цієї складної категорії хворих. Таким чином, аналіз сучасних лабораторних біомаркерів засвідчує їх важливу роль у прогнозуванні перебігу тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Водночас значна гетерогенність клінічних проявів, варіабельність лабораторних змін та вплив супутніх факторів обмежують можливості використання ізольованих показників для точного прогнозування ризику несприятливих подій. Це зумовлює необхідність інтеграції біомаркерів у комплексні прогностичні моделі та шкали стратифікації ризику, адаптовані до особливостей онкологічної популяції, що й визначає доцільність подальшого аналізу сучасних підходів до оцінки ризику та прогнозування перебігу ТЕЛА.

1.7 Хірургічні втручання та післяопераційна ТЕЛА в онкології

Онкологічні хірургічні втручання є одним із найбільш значущих клінічних тригерів розвитку тромбоемболії легеневої артерії, що має безпосереднє значення для формування гострої серцево-легеневої недостатності в післяопераційному

періоді. У кардіологічному аспекті післяопераційна ТЕЛА розглядається не лише як тромботичне ускладнення, а як потенційна причина гострої перевантажувальної правошлуночкової дисфункції, порушення легеневосудинного опору та гемодинамічної декомпенсації [7, 75, 92].

Поєднання хірургічної травми, системного запалення та активації коагуляційного каскаду призводить до раптового підвищення тиску в легеневій артерії, що в умовах зниження функціональних резервів міокарда, характерного для онкологічних пацієнтів, створює передумови для розвитку гострої правошлуночкової недостатності [96, 126]. Саме тому післяопераційна ТЕЛА в онкології часто має непропорційно тяжкий перебіг порівняно з об'ємом тромботичного ураження легеневого судинного русла.

Особливо високий ризик гемодинамічно значущої ТЕЛА спостерігається після торакальних та абдомінальних онкохірургічних втручань, коли додаткове зниження легеневої вентиляції, гіпоксія та больовий синдром посилюють легеневосудинну вазоконстрикцію [11, 96]. У цих пацієнтів навіть субмасивна ТЕЛА може супроводжуватися зниженням серцевого викиду, артеріальною гіпотензією та прогресуванням серцевої недостатності.

Кардіологічну настороженість у післяопераційному періоді ускладнює той факт, що клінічні прояви ТЕЛА нерідко маскуються післяопераційним больовим синдромом, анемією, гіповолемією або транзиторними порушеннями ритму. Це зумовлює затримку діагностики та пізнє залучення спеціалізованих кардіологічних підходів до ведення таких пацієнтів [86, 110].

З огляду на це, післяопераційна ТЕЛА в онкології повинна розглядатися як кардіологічно значуще ускладнення, що потребує ранньої оцінки правошлуночкової функції, стратифікації гемодинамічного ризику та мультидисциплінарного підходу до лікування [61, 87]. Такий підхід є ключовим для зниження госпітальної та віддаленої серцево-судинної смертності.

1.8 Центральні венозні катетери та ТЕЛА

Широке застосування центральних венозних катетерів (ЦВК) у пацієнтів з онкологічними захворюваннями є невід'ємною складовою сучасного протипухлинного лікування, забезпечуючи можливість тривалого введення хіміотерапевтичних препаратів, парентерального харчування, трансфузійної терапії та проведення інтенсивної інфузійної підтримки. Водночас використання ЦВК асоціюється зі значним підвищенням ризику розвитку венозних тромботичних ускладнень, зокрема тромбозів вен верхніх кінцівок, які можуть ускладнюватися тромбоемболією легеневої артерії [101 – 104].

Катетер-асоційований тромбоз формується внаслідок поєднання механічного ушкодження судинної стінки, локальної турбулентності кровотоку та системної гіперкоагуляції, притаманної онкологічному процесу. Наявність стороннього тіла в судинному руслі сприяє активації ендотелію, адгезії тромбоцитів і запуску коагуляційного каскаду, що створює умови для формування тромбу навіть за відсутності додаткових клінічних тригерів [101, 103]. У пацієнтів з активним злякисним процесом ці механізми накладаються на вже існуючий протромботичний фон, що значно підвищує ймовірність тромбоутворення.

Особливістю катетер-асоційованих тромбозів є їхній частіше підгострий або безсимптомний перебіг. У багатьох випадках тромбоз вен верхніх кінцівок не супроводжується вираженим больовим синдромом або значним набряком, а клінічні прояви можуть бути мінімальними або неспецифічними. Це зумовлює пізню діагностику та недооцінку клінічної значущості таких тромбозів, незважаючи на їхній потенціал бути джерелом легеневої емболії [102 – 104].

Важливо підкреслити, що тромбоемболія легеневої артерії, асоційована з тромбозами вен верхніх кінцівок, часто має атиповий клінічний перебіг. У онкологічних пацієнтів симптоми ТЕЛА можуть маскуватися проявами основного захворювання, анемією, інфекційними ускладненнями або токсичними ефектами протипухлинної терапії. У результаті легенева емболія нерідко

діагностується вже на етапі розвитку ускладнень або при виконанні візуалізаційних досліджень з іншої клінічної причини [86, 101].

Додатковою проблемою є те, що катетер-асоційовані тромбози можуть зберігатися або прогресувати навіть після видалення катетера, особливо у пацієнтів з активним онкологічним процесом. Персистуючий тромботичний субстрат у венах верхніх кінцівок підтримує ризик повторних емболічних подій та ускладнює визначення оптимальної тактики лікування [103, 104].

Питання антикоагулянтної терапії при катетер-асоційованих тромбозах, ускладнених або потенційно ускладнених ТЕЛА, залишається предметом дискусій. З одного боку, наявність активного злякисного процесу та тромботичного ускладнення обґрунтовує необхідність тривалої антикоагуляції; з іншого – у цієї категорії пацієнтів часто спостерігається високий геморагічний ризик, пов'язаний із тромбоцитопенією, ураженням слизових оболонок, інвазивними втручаннями та супутніми ускладненнями [75, 99, 101].

Оптимальна тривалість антикоагулянтної терапії при катетер-асоційованих тромбозах вен верхніх кінцівок не має однозначного визначення і потребує індивідуалізованого підходу. У клінічній практиці рішення щодо продовження або припинення антикоагуляції повинно базуватися на оцінці активності онкологічного процесу, необхідності збереження судинного доступу, ризику рецидиву тромбозу та ймовірності геморагічних ускладнень [101–104].

Таким чином, центральні венозні катетери є важливим, але водночас потенційно небезпечним елементом лікування онкологічних пацієнтів. Катетерасоційовані тромбози вен верхніх кінцівок слід розглядати як клінічно значущий фактор ризику розвитку тромбоемболії легеневої артерії, що потребує підвищеної клінічної настороженості, своєчасної діагностики та зваженого індивідуального підходу до антикоагулянтної терапії. Усвідомлення ролі ЦВК у патогенезі ТЕЛА створює підґрунтя для подальшого аналізу профілактичних стратегій та оптимізації ведення цієї складної категорії пацієнтів.

1.9 Роль протипухлинної терапії у розвитку ТЕЛА

Протипухлинна терапія є одним із ключових модифікуючих чинників ризику венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. На відміну від фонові протромботичної дії самого злякисного процесу, системне лікування безпосередньо впливає на судинний ендотелій, систему гемостазу та імунну відповідь, формуючи додаткові умови для розвитку тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії.

Хіміотерапія залишається одним із найбільш вивчених факторів медикаментозно-індукованого тромботичного ризику. Цитостатичні препарати сприяють активації коагуляційного каскаду шляхом прямого ушкодження ендотелію, індукції апоптозу пухлинних клітин з вивільненням тканинного фактора, а також посилення системного запалення та продукції прозапальних цитокінів [56, 73]. Додатковим механізмом є порушення балансу між прокоагулянтними та антикоагулянтними факторами, зниження активності природних антикоагулянтів і пригнічення фібринолізу.

Клінічні дослідження свідчать, що ризик розвитку ТЕЛА є найбільш високим у перші 3 – 6 місяців від початку системної хіміотерапії, що відображає період максимальної біологічної та запальної активності як пухлинного процесу, так і лікувального втручання [56, 73]. У цей період частіше спостерігаються як симптомні, так і інцидентні форми ТЕЛА, які можуть мати несприятливий вплив на подальший перебіг лікування.

Окремі класи хіміотерапевтичних препаратів асоціюються з вищим тромботичним ризиком. Зокрема, препарати платини, антрацикліни, таксани та комбінації цитостатиків у високих дозах підвищують імовірність ВТЕ за рахунок вираженого ендотеліального ушкодження та індукції гіперкоагуляційного стану [56, 73, 83]. Крім того, хіміотерапія часто супроводжується розвитком анемії, тромбоцитопенії та інфекційних ускладнень, що погіршує своєчасну діагностику ТЕЛА та підвищує ризик як тромботичних, так і геморагічних подій.

Сучасні таргетні препарати також мають значний вплив на тромботичний ризик. Інгібітори ангиогенезу, зокрема засоби, спрямовані на сигнальний шлях VEGF, здатні порушувати фізіологічну функцію судинної ендотелію, знижувати його репаративний потенціал та сприяти розвитку протромботичного фенотипу судинної стінки [40, 83]. У таких умовах навіть мінімальні тригери можуть призводити до формування тромбозу та розвитку ТЕЛА.

Клінічно це проявляється підвищеною частотою як артеріальних, так і венозних тромботичних ускладнень, особливо у пацієнтів із додатковими факторами ризику, такими як похилий вік, супутня серцево-судинна патологія або попередні епізоди ВТЕ [83].

Окрему увагу в сучасних дослідженнях привертає імунотерапія, зокрема застосування інгібіторів контрольних точок імунної відповіді. Активація імунної системи внаслідок блокади імунних чекпойнтів супроводжується не лише протипухлинним ефектом, але й розвитком імунно-опосередкованих побічних реакцій, включно з ендотеліальною дисфункцією, васкулітом та активацією тромбоцитів [113].

Імунно-запальний фон, що формується під час імунотерапії, може сприяти утворенню тромбів навіть за відсутності класичних факторів ризику, що частково пояснює зростаючу частоту венозних тромбоемболічних ускладнень, у тому числі ТЕЛА у цієї категорії пацієнтів [113]. При цьому тромботичні події можуть виникати як на ранніх етапах лікування, так і через кілька місяців після його початку, що ускладнює прогнозування ризику.

Сучасні онкологічні стратегії все частіше передбачають комбіноване застосування хіміотерапії, таргетної та імунотерапії, що призводить до кумулятивного підвищення тромботичного ризику. Синергічний вплив різних механізмів – ендотеліального ушкодження, системного запалення, активації коагуляції та імунної дисрегуляції – створює особливо несприятливий фон для розвитку ТЕЛА [40, 56, 73, 113].

У таких умовах ТЕЛА може ставати фактором, що обмежує можливість продовження протипухлинного лікування, призводить до його відтермінування або зміни терапевтичної стратегії, що безпосередньо впливає на онкологічний прогноз.

Таким чином, протипухлинна терапія відіграє подвійну роль у перебігу онкологічного захворювання: з одного боку, вона є основою контролю пухлинного процесу, з іншого – виступає потужним тригером розвитку тромбоемболії легеневої артерії. Усвідомлення ролі різних методів протипухлинного лікування у формуванні тромботичного ризику є критично важливим для своєчасної стратифікації ризику, моніторингу пацієнтів та індивідуалізації профілактичних і лікувальних підходів.

Розуміння механізмів медикаментозно-індукованої ТЕЛА створює підґрунтя для подальшого аналізу оптимальних стратегій тромбопрофілактики та балансу між ефективністю протипухлинного лікування і безпекою пацієнта, що є одним із ключових викликів сучасної онкології та кардіоонкології.

1.10 Напрями майбутніх досліджень

Незважаючи на суттєвий прогрес у вивченні епідеміології, патофізіологічних механізмів і клінічних особливостей тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, низка ключових питань залишається невирішеною. Висока гетерогенність онкологічної популяції, поєднання тромботичного та геморагічного ризику, а також вплив сучасних протипухлинних методів лікування зумовлюють необхідність подальших комплексних досліджень, спрямованих на вдосконалення підходів до прогнозування, профілактики та лікування онкоасоційованої ТЕЛА.

Одним із пріоритетних напрямів майбутніх досліджень є створення та валідація прогностичних моделей, адаптованих саме для онкологічних пацієнтів із ТЕЛА. Існуючі шкали ризику, розроблені для загальної популяції, не завжди адекватно відображають реальний прогноз у хворих з онкопатологією, оскільки не

враховують специфічні чинники, пов'язані з типом пухлини, її біологічною активністю, стадією захворювання та впливом протипухлинної терапії. Майбутні моделі мають інтегрувати клінічні, лабораторні, інструментальні та онкоспецифічні параметри з метою точнішої стратифікації ризику несприятливих подій, включно з ранньою та віддаленою смертністю, рецидивами тромбозу та кровотечами [78, 82].

Перспективним напрямом є подальше вивчення ролі біомаркерів системного запалення, коагуляційної активації та міокардіального стресу у прогнозуванні перебігу ТЕЛА в онкологічній популяції. Особливу увагу слід приділяти динамічній оцінці біомаркерів та їх поєднанню з молекулярногенетичними характеристиками пухлин. Накопичені дані свідчать, що молекулярний профіль злякисних новоутворень може безпосередньо впливати на тромботичний потенціал, однак ці відомості поки що недостатньо інтегровані в клінічну практику. Подальші дослідження мають бути спрямовані на визначення біомаркерів, які не лише відображають ризик розвитку ТЕЛА, але й можуть слугувати підґрунтям для персоналізованого вибору лікувальної тактики [78, 82, 123].

Окремим викликом залишається оптимізація антикоагулянтної терапії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та ТЕЛА. У майбутніх дослідженнях необхідно зосередитися на визначенні оптимальної тривалості та інтенсивності антикоагулянтного лікування з урахуванням типу пухлини, активності онкологічного процесу, супутніх ускладнень і ризику кровотеч. Персоналізований підхід до антикоагулянтної терапії має базуватися не лише на клінічних характеристиках, але й на біомаркерному та молекулярному профілі пацієнта, що дозволить мінімізувати ризик ускладнень і підвищити ефективність лікування [78, 82, 123].

Подальший розвиток напряму онкоасоційованої ТЕЛА неможливий без мультидисциплінарного підходу, що поєднує зусилля кардіологів, онкологів, гематологів і фахівців з лабораторної діагностики. Особливу цінність мають трансляційні дослідження, спрямовані на перенесення фундаментальних знань про

механізми тромбоеутворення у клінічну практику. Такі дослідження можуть сприяти ідентифікації нових терапевтичних мішеней та розробці інноваційних підходів до профілактики і лікування ТЕЛА в онкологічній популяції.

Важливим напрямом майбутніх досліджень є оцінка ефективності різних стратегій скринінгу та профілактики ТЕЛА в реальній клінічній практиці. Аналіз великих реєстрів і популяційних досліджень дозволить краще зрозуміти епідеміологічні тенденції, визначити групи найвищого ризику та оптимізувати використання ресурсів системи охорони здоров'я. Це має особливе значення з огляду на зростаючу кількість онкологічних пацієнтів і підвищення тривалості їх життя.

Таким чином, подальші дослідження у сфері онкоасоційованої тромбоемболії легеневої артерії мають бути спрямовані на поглиблення розуміння патофізіологічних механізмів, розробку адаптованих прогностичних моделей і впровадження персоналізованих підходів до лікування. Реалізація цих напрямів створить наукове підґрунтя для зниження летальності, покращення якості життя пацієнтів та підвищення ефективності міждисциплінарного ведення хворих з онкологічними захворюваннями та ТЕЛА.

РОЗДІЛ 2
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Проаналізовано історії хвороби 647 пацієнтів із верифікованим діагнозом тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Клінічна характеристика хворих представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика обстежених пацієнтів з ТЕЛА, (n = 647)

Показник	Абс.	%
1	2	3
Середній вік (M ± σ), роки	61,12 ± 14,16	
Похилий вік*	342	52,9
ВТЕ в анамнезі	147	22,7
Фактори ризику виникнення ВТЕ		
Переломи нижніх кінцівок	28	4,3
Ліжковий режим > 3 діб	44	6,8
Протезування колінного чи стегнового суглобів	10	1,5
Артроскопічні операції на колінному суглобі	8	1,2
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	6	0,9
Варикозне розширення вен	167	25,8
Тромбоз поверхневих вен	158	24,4
Тромбофілія	16	2,5
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	15	2,3
ІМ (до 3 міс.)	15	2,3
Застійна СН та ДН		23,0

Продовження таблиці 2.1

ЦД	104	16,1
АГ	444	68,6
Запальні захворювання кишківника	23	3,6
Онкологічне захворювання	115	17,8
Хіміотерапія в анамнезі (до 6 міс.)	28	4,3
Гормонозамісна терапія	19	2,9
Ожиріння**	164	25
Групи ризику		
Високий ризик	115	17,8
Високий проміжний ризик	128	19,8
Середній проміжний ризик	189	29,2
Низький ризик	215	33,2
Бали за PESI, клас (n=532)		
Клас I	177	33,3
Клас II	135	25,4
Клас III	109	20,5
Клас IV	65	12,2
Клас V	46	8,6
sPESI, ризик (n=532)		
Низький	206	38,7
Високий	326	61,3
Бали	78,65 ± 33,35	

Примітки: ВТЕ – венозний тромбоемболізм; СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ІМ – інфаркт міокарда; ДН – дихальна недостатність; 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).

Пацієнтів умовно поділили на дві групи залежно від наявності онкологічного захворювання. Перша група включала 115 пацієнтів із ТЕЛА, у яких онкологічне захворювання було виявлено до госпіталізації або під час додаткового обстеження в комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради. До другої групи увійшли 532 пацієнти з ТЕЛА без онкологічної патології. Характеристика обстежених хворих з тромбоемболією легеневої артерії (n = 647) залежно від наявності супутнього онкологічного захворювання представлена в таблиці 2.2.

Усі пацієнти були госпіталізовані до комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради у період з 1 січня 2017 року по 1 січня 2023 року. Відповідно до Європейських рекомендацій щодо лікування ТЕЛА (2019), усі пацієнти були стратифіковані за рівнем ризику. Для всіх груп ризику оцінювали бали за шкалою PESI.

Таблиця 2.2

Характеристика обстежених хворих з тромбоемболією легеневої артерії (n = 647) залежно від наявності супутнього онкологічного захворювання

Показник	I група (n = 115)	II група (n = 532)	p
1	2	3	4
Вік, роки	65,10±11,67	60,32±14,55	0,001

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4
Чоловіки/жінки, n/%	62/53 (53,9/46,1)	313/219 (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
Політравма, 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
Аутоімунні захворювання, n (%)	3(2,6)	18(3,4)	0,893
Гемотрансфузія, n (%)	3(3,6)	0	0,003
Центральний венозний катерер, 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
Інфекції, n (%)	15(13,0)	60(11,3)	0,592
Запальні захворювання кишківника, n (%)	3(3,6)	20(3,8)	0,744
Комбіновані оральні контрацептиви, n (%)	0	5(0,9)	0,647
Інсульт з руховими порушеннями, 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 діб, n (%)	9(7,8)	35(6,6)	0,630

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4
Цукровий діабет, n (%)	20(17,4)	84(15,8)	0,243
Артеріальна гіпертензія, n (%)	73(63,5)	371(69,7)	0,190
Фібриляція передсердь, n (%)	12(10,4)	87(16,4)	0,110
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи,(%)	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
Наявність тромбу в венах нижніх кінцівок	28(24,3)	231(43,4)	0,0002

Серед обстежених хворих I групи переважали чоловіки – 53,9%, проте відмінність була недостовірною. При аналізі анамнестичних даних у багатьох хворих встановлена наявність серцево-судинних захворювань та певних факторів, що потенційно сприяють розвитку тромбоемболічних ускладнень. Так, артеріальна гіпертензія спостерігалась у 63,5%, фібриляція передсердь – 10,4%, нещодавно перенесений (до 3 місяців) інфаркт міокарда – 2,6%, інсульт з руховими порушеннями – 1,7%, цукровий діабет – 17,4%, ожиріння – 19,1%, інфекції – 13%, запальні захворювання кишківника – 3,6%, аутоімунні захворювання – 2,6%, лапароскопічні операції – 9,6%, встановлення центрального венозного катетеру – 3,5%, тромбоз поверхневих вен – 18,3%, венозна тромбоемболія – 13,9%, гемотрансфузії – 3,6%, хіміотерапія – 24,3%, гормональна терапія – 2,6%, ліжковий режим – 7,8%.

У II групі хворих також переважали чоловіки – 58,8%, відмінність була недостовірною. За даними анамнезу, у пацієнтів II групи були поширені серцево-судинні захворювання та фактори ризику тромбоемболічних ускладнень: артеріальна гіпертензія – 69,7%, фібриляція передсердь – 16,4%, нещодавно (до 3 місяців) перенесений інфаркт міокарда – 2,3%, інсульт з руховими порушеннями – 2,6%, цукровий діабет – 15,8%, ожиріння – 26,1%, інфекції – 11,3%, запальні захворювання кишківника – 3,8%, аутоімунні захворювання – 3,4%, травми та хірургічні втручання: переломи нижніх кінцівок – 5,1%, лапароскопічні та артроскопічні операції – відповідно 3% і 1,5%, протезування колінного чи стегнового суглобів – 1,7%, важкі захворювання терапевтичного профілю: застійна серцева та дихальна недостатність – 24,4%, шпиталізація з приводу серцевої недостатності або фібриляції передсердь – 2,8%, ліжковий режим – 6,6%, попередні прояви венозного тромбоемболізму: тромбоз поверхневих вен – 25,8%, венозна тромбоемболія – 24,6%, тромбофілія – 2,8%, а також довготривала іммобілізація в положенні сидячи – 1,1%.

Хворі похилого віку в обстеженій когорті 50,8%, середній вік пацієнтів з раком був достовірно старшим 65,1 років, натомість у хворих без онкології становив 60,3 роки.

Також проведено порівняльний аналіз клінічних та анамнестичних характеристик пацієнтів залежно від рівня ризику летального наслідку в гострому періоді ТЕЛА (табл. 2.3). До I групи було віднесено 115 пацієнтів із високим ризиком, тоді як II групу склали 532 хворих з невисоким ризиком.

Таблиця 2.3

Клінічна характеристика обстежених пацієнтів з ТЕЛА залежно від ризику розвитку смерті у гострому періоді ТЕЛА

Показник	I група (n=115)	II група (n = 532)	p
1	2	3	4
Середній вік (M ± σ), роки	64,93 ± 14,09	60,15 ± 14,02	0,001

Продовження таблиці 2.3

1	2	3	4
Похилий вік n (%)	75 (65,2)	267 (50,2)	0,013
Жіноча стать, n (%)	69 (60,0)	203 (38,2)	0,011
Чоловіча стать, n (%)	46 (40,0)	329 (61,8)	
Фактори ризику виникнення ВТЕ			
Переломи нижніх кінцівок, n (%)	5 (4,3)	23 (4,3)	0,947
ВТЕ в анамнезі, n (%)	18(15,7)	129 (24,3)	0,46
Ліжковий режим > 3 діб, n (%)	6 (5,2)	38 (7,1)	0,41
Протезування колінного чи стегнового суглобів, n (%)	3 (2,6)	7 (1,3)	0,548
Артроскопічні операції на колінному суглобі, n (%)	0	8(1,5)	0,39
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи, n (%)	1 (0,9)	5 (0,94)	0,643
Варикозне розширення вен, n (%)	21(18,3)	145 (27,3)	0,032
Тромбоз поверхневих вен, n (%)	34(29,6)	124(23,3)	0,716
Тромбофілія, n (%)	1 (0,9)	15 (2,8)	0,372
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.), n (%)	3(2,6)	12(2,3)	0,729
ІМ (до 3 міс.), n (%)	1 (0,9)	14 (2,6)	0,424
Застійна СН та ДН, n (%)	29 (25,2)	120(22,6)	0,683
ЦД, n (%)	25 (21,7)	79 (14,8)	0,21
АГ, n (%)	95(82,6)	349 (65,6)	0,012
Запальні захворювання кишківника, n (%)	4 (3,5)	19 (3,6)	0,959
Онкологічне захворювання, n (%)	14 (12,2)	101 (19,0)	0,017
Хіміотерапія в анамнезі, n (%)	4 (3,5)	24(4,5)	0,807
Гормонозамісна терапія, n (%)	2 (1,7)	17(3,2)	0,287
Ожиріння, n (%)	43(37,4)	121(22,7)	0,007

Примітки: ВТЕ – венозний тромбоемболізм; СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ІМ – інфаркт міокарда; ДН – дихальна недостатність; ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія

При зіставленні груп хворих за рівнем ризику летального наслідку в гострій фазі ТЕЛА встановлено, що пацієнти високого ризику (І група) мали значно вищий середній вік порівняно з ІІ групою ($p = 0,001$). У І групі спостерігався істотно більший відсоток жінок, ніж у ІІ групі – 60 % проти 38,2 %, відповідно ($p = 0,011$). Поряд з середнім віком загальна кількість літніх пацієнтів в групі високого ризику була суттєво вищою ($p = 0,013$). Варто зазначити, що в І групі була помітно нижча, ніж у ІІ групі, розповсюдженість таких факторів ризику ТЕЛА, як ВТЕ в анамнезі – 15,7 % проти 24,3 %, відповідно ($p = 0,049$), варикозне розширення вен нижніх кінцівок – 18,3 % проти 27,3 % ($p = 0,032$) та встановлені онкологічні захворювання – 12,2 % проти 19,0 % ($p = 0,017$), тоді як поширеність АГ (82,6 проти 65,6 %, $p = 0,012$) та ожиріння (37,4 % проти 22,7 %, $p = 0,007$) була більшою.

2.2 Методи дослідження

Обстеження хворих здійснювали за схемою: збір скарг, анамнезу, фізикальний огляд, клінічний та біохімічний аналізи крові, інструментальні дослідження.

Стандартну трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) проводили на апараті Acuson X300 US-PE (Siemens, Німеччина) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц відповідно до стандартного протоколу.

Під час дослідження вимірювали розміри лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (ПП) та правого шлуночка (ПШ), а також кінцеві систолічний (КСР) і діастолічний (КДР) розміри лівого шлуночка (ЛШ). Оцінювали стан задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перетинки (МШП), виявляючи можливі відхилення або сплюснення. Також визначали діаметр аорти (D аорти) та фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка. Додатково оцінювали ознаки перевантаження правого шлуночка, зокрема вимірювали кінцево діастолічний розмір ПШ, визначали співвідношення ПШ/ЛШ, яке перевищувало 1. Оцінювали систолічну функцію ПШ – індекс TAPSE.

Середній тиск у легеневій артерії ($P_{\text{сер. ЛА}}$) розраховували на основі співвідношення вигнання. Для цього використовували стандартну формулу: $P_{\text{сер. ЛА}} = P_{\text{діаст. ЛА}} + 1/3 (P_{\text{сист. ЛА}} - P_{\text{діаст. ЛА}})$.

Для ультразвукового доплерівського дослідження (УЗД) вен нижніх кінцівок застосовували апарат S20Pro. Оцінювали наявність тромботичних утворень та їх локалізацію у венах верхніх і нижніх кінцівок.

Діагноз ТЕЛА був підтверджений при наявності дефектів контрастування в одній з гілок легеневої артерії на основі багатоспіральної комп'ютерної томографії на комплексі SOMATOM Definition AS64 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом з використанням внутрішньовенного контрастування томогексомом 350 в об'ємі 50 мл у першу добу госпіталізації.

2.3 Методи статистичного оброблення даних дисертаційного дослідження

Статистичний аналіз проводили з використанням пакета програм Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel, 2013. Результати представлені як середнє (M) та стандартне відхилення (SD) при нормальному розподілі або медіана і міжквартильний діапазон при непараметричному розподілі. Для вивчення взаємовідносин між показниками використовували метод кореляцій Спірмена. Для порівняння середніх двох вибірок використовували t -критерій Стьюдента та непараметричний U -критерій Манна-Уїтні. Для порівняння кількісних показників використовувався критерій Пірсона, за необхідності застосовувалась поправка Йетса, або точний критерій Фішера. Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Для виявлення факторів впливу та ступеню асоціації між предикторами проводився лог-регресійний (уні- та мультіваріантний лог-регресійний) аналіз для визначення показників, що є предикторами досліджуваних показників. Оцінювали β -коефіцієнт, стандартну помилку, відношення шансів, 95 % довірчий інтервал для

кожного фактору. Для оцінки прогностичної ефективності моделі використовували ROC-аналіз з визначенням площі під кривою (AUC), порогового рівня та чутливості і специфічності.

Основні методологічні засади дисертаційного дослідження висвітлені у таких публікаціях:

1. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Аскеров Р.Н., Курінна М.В., Харченко Л.В., Шило Н.Г. Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т. 19, № 5. С. 361–369. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>

2. Целуйко В.Й., Шило Н.Г., Романенко О.О. Перебіг тромбоемболії легеневих артерій у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2024. Т. 13, № 1. С. 20–29. DOI: <https://doi.org/10.31928/2305-3127-2024.1.2029>.

РОЗДІЛ 3 ПЕРЕБІГ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З ОНКОЛОГІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) належить до провідних причин серцево-судинної смертності та стабільно посідає третє місце після ішемічної хвороби серця та інсульту [1 – 4]. Проблема ускладнюється значною поширеністю венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕУ) і складністю своєчасної діагностики, що нерідко призводить до пізнього початку лікування і погіршення прогнозу [5, 6, 12]. До факторів ризику розвитку ТЕЛА відносять похилий вік, великі ортопедичні операції, тривалу іммобілізацію, антифосфоліпідний синдром та інші стани, що супроводжуються гіперкоагуляцією та зниженням швидкості кровотоку [7 – 9, 13 – 15]. Однак серед усіх чинників окрему і надзвичайно важливу роль відіграють злоякісні новоутворення [16, 19 – 21].

Онкологічне захворювання сприяє розвитку тромбозу через багаторівневий та комплексний вплив на систему гемостазу [1, 2, 16]. Відомо, що пухлинні клітини продукують широкий спектр прозапальних цитокінів, тканинного фактора, факторів росту та проангіогенних молекул, що призводить до хронічного системного запалення. [3, 5, 19]. Це зумовлює підвищення активності коагуляційного каскаду, порушення балансу між про- та антикоагулянтними механізмами і формування гіперкоагуляційного стану [9, 20, 21].

Крім цього, пухлинні клітини можуть проникати у стінку судин, спричиняючи ендотеліальну дисфункцію, яка є ключовим елементом другого компоненту тріади Вірхова – порушення стану судинної стінки [2, 6, 17]. Паралельно з цим внаслідок компресії вен або порушення венозного відтоку збільшується венозний застій, що доповнює третій компонент тріади – зниження швидкості кровотоку [8, 14, 18]. Таким чином, злоякісне новоутворення одночасно впливає на всі три патогенетичні механізми тромбоутворення [16, 19, 21].

Значну роль у розвитку ТЕЛА у онкологічних пацієнтів відіграють і методи лікування пухлинного процесу [4, 16]. Хірургічні втручання, особливо великі онкологічні операції, асоціюються з різким зростанням ризику тромбоемболічних подій, який у післяопераційний період може збільшуватися майже у десятки разів [6, 10, 19]. Хіміотерапія, гормональна терапія та таргетні препарати можуть додатково активувати коагуляцію або викликати ушкодження ендотелію, підвищуючи ризик ВТЕУ, у тому числі ТЕЛА [11 – 15, 20].

Розвиток венозних тромбоемболічних ускладнень у хворих на рак значно погіршує перебіг основного захворювання, ускладнює проведення протипухлинної терапії та є однією з провідних причин смерті в цій популяції пацієнтів [14 – 16, 19, 21]. Це обумовлює необхідність ранньої стратифікації ризику смерті від ТЕЛА. [5, 6]. У клінічних настановах наведені прогностичні шкали, зокрема PESI та sPESI [5 – 9], які дозволяють оцінити ймовірність летального результату у пацієнтів із гострою ТЕЛА за госпітальний період на основі гемодинамічних параметрів, віку, супутніх станів і клінічних показників.

Проте, попри наявність загальних шкал стратифікації ризику, питання визначення специфічних предикторів саме у групі онкологічних пацієнтів з ТЕЛА залишається недостатньо дослідженим. [16, 19, 22]. Онкологічний статус може істотно модифікувати клінічний перебіг та впливати на ефективність стандартних методів лікування, що обґрунтовує необхідність розробки окремих критеріїв ризику та терапевтичних підходів для цієї категорії хворих [13, 23].

Залежно від наявності онкологічного процесу пацієнтів було поділено на дві групи (табл. 2.2). До I групи (n = 115) увійшли хворі з ТЕЛА, у яких злоякісне новоутворення було встановлено на догоспітальному етапі або діагностовано під час додаткового обстеження в ХМКЛ № 8. Середній вік пацієнтів становив (65,10 ± 11,67) року. До II групи (n = 532) увійшли пацієнти з ТЕЛА без ознак онкопатології; їх середній вік також складав (60,32 ± 14,55) року. Дані наведені в таблиці 2.2 (клінічна характеристика хворих з тромбоемболією легеневої артерії

залежно від наявності супутнього онкологічного захворювання.) При стратифікації ризику найближчого прогнозу з урахуванням клінікогемодинамічних показників на момент госпіталізації високий ризик несприятливого перебігу було виявлено у 7 пацієнтів I групи (6 %) та у 65 хворих II групи (12,2 %). Серед пацієнтів з невисоким ризиком за шкалами PESI та sPESI частка хворих із тяжким станом (класи IV–V) була статистично значущо вищою в I групі і становила 44 %, тоді як у II групі – 21,4 %. Результати представлені в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Оцінка ризиків

Оцінка ризику за шкалою PESI			
	n = 108	n = 467	
Клас I	16/14,8	163/34,9	0,00001
Клас II	15/13,8	132/28,3	0,002
Клас III	29/26,6	67/14,3	0,003
Клас IV	24/22,0	56/12,0	0,002
Клас V	24/22,0	49/10,5	0,002
Оцінка ризику за шкалою sPESI			
	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

Примітки: 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).

Розподіл локалізації первинної пухлини серед хворих I групи був таким: простата – 15 (13 %); кишківник – 15 (13 %); матка та яєчники – 12 (10 %); легені – 11 (9,6 %); нирки – 9 (7,8 %) пацієнтів; молочна залоза – 8 (6,9 %); сечовий міхур – 7 (6 %); шлунок – 6 (5,2 %); печінка – 4 (3,5 %); м'які тканини – 4 (3,5%); центральна нервова система та головний мозок – 3 (2,6 %); гематологічні захворювання – 1 (0,9 %). У 7 (6 %) пацієнтів із множинними метастазами первинне вогнище визначити не вдалося.

Через ретроспективний дизайн дослідження можливість аналізу за стадією пухлинного процесу та деталями специфічної протипухлинної терапії був обмежений, оскільки відповідні дані у медичній документації були наявні не у всіх випадках.

За отриманими результатами пацієнти з ТЕЛА на тлі злоякісного процесу були в середньому старшими приблизно на 5 років, серед них частіше зустрічалися особи похилого віку. У цій групі рідше відзначали епізоди венозного тромбозу в анамнезі (15,7 % проти 24,3 %), однак очікувано частіше реєстрували додаткові фактори ризику, такі як попередні гемотрансфузії, наявність центральних венозних катетерів та перенесені лапароскопічні операції. Статистично значущих відмінностей щодо інших факторів ризику між групами не встановлено.

Було проведено порівняння клінічних, лабораторних та інструментальних показників у двох групах (табл. 3.2). Рівні систолічного артеріального тиску та сатурації киснем істотно не відрізнялися; частота серцевих скорочень була дещо вищою у пацієнтів II групи. Водночас у хворих з онкологічною патологією очікувано виявлено нижчі показники гемоглобіну та кількості еритроцитів, тоді як рівень лейкоцитів був дещо підвищеним у пацієнтів II групи.

Таблиця 3.2

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

Показники	I група (n = 115)	II група (n = 532)	p
1	2	3	4
SpO ₂	90,02±7,46	88,05±9,41	0,1176
ЧСС	90,63±20,83	94,82±21,64	0,0141
САТ	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
МШП, 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
D аорти, мм	35,11±2,86	35,04±4,11	0,8808
P ср 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 ¹² /л	4,04±0,74	4,46±0,69	0,00001
Лейкоцити, *10 ⁹ /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

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
Креатинін, мкмоль/л	101,69±51,88	105,41±53,80	0,0150
ЗХ, 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

Примітки: SpO₂ – 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; МШП – міжшлуночкова перегородка; D аорти – діаметр аорти; Р сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЗХ – загальний холестерин; ХС ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ХС ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності; ХС ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності.

За даними ехокардіографії встановлено, що у пацієнтів II групи спостерігалися більші розміри правого передсердя та менша товщина задньої стінки лівого шлуночка. Зменшення товщини стінки, ймовірно, пов'язане зі старшим віком пацієнтів I групи.

Серед 647 хворих на ТЕЛА загалом померли 102 пацієнти (15,8 %). Статистично значущої різниці показників летальності залежно від наявності злякисного процесу не виявлено ($p = 0,084$). Водночас серед пацієнтів з

онкологічною патологією померли 12 осіб (10,4 %), тоді як серед хворих без онкопатології – 90 (16,9 %). Проте різниця не досягла статистичної значущості, що частково може пояснюватися вищою часткою пацієнтів із високим ризиком у II групі. Імовірно, за умови більшої кількості спостережень тенденція до нижчої летальності у хворих із ТЕЛА на тлі онкопатології могла б стати статистично значущою.

Ми виконали аналіз виживаності за методом Каплана–Меєра, щоб порівняти рівень госпітальної летальності у пацієнтів із ТЕЛА залежно від наявності злоякісного процесу (рис. 3.1).

Як видно з рисунка 3.1, серед хворих з гострою ТЕЛА на тлі онкологічного захворювання смертність переважно припадала на перші три дні перебування у стаціонарі. У пацієнтів без онкопатології близько половини випадків смерті відбувалися протягом перших двох діб, а згодом більшість летальних випадків реєструвалася впродовж наступних двох тижнів.

Для визначення факторів, пов'язаних із ризиком смерті у пацієнтів із ТЕЛА, що виникла на тлі онкопатології, ми умовно поділили хворих I групи на дві підгрупи: 1а – пацієнти, які померли під час госпіталізації, та 1б – пацієнти, які

вижили та були виписані зі стаціонару (табл. 3.3).

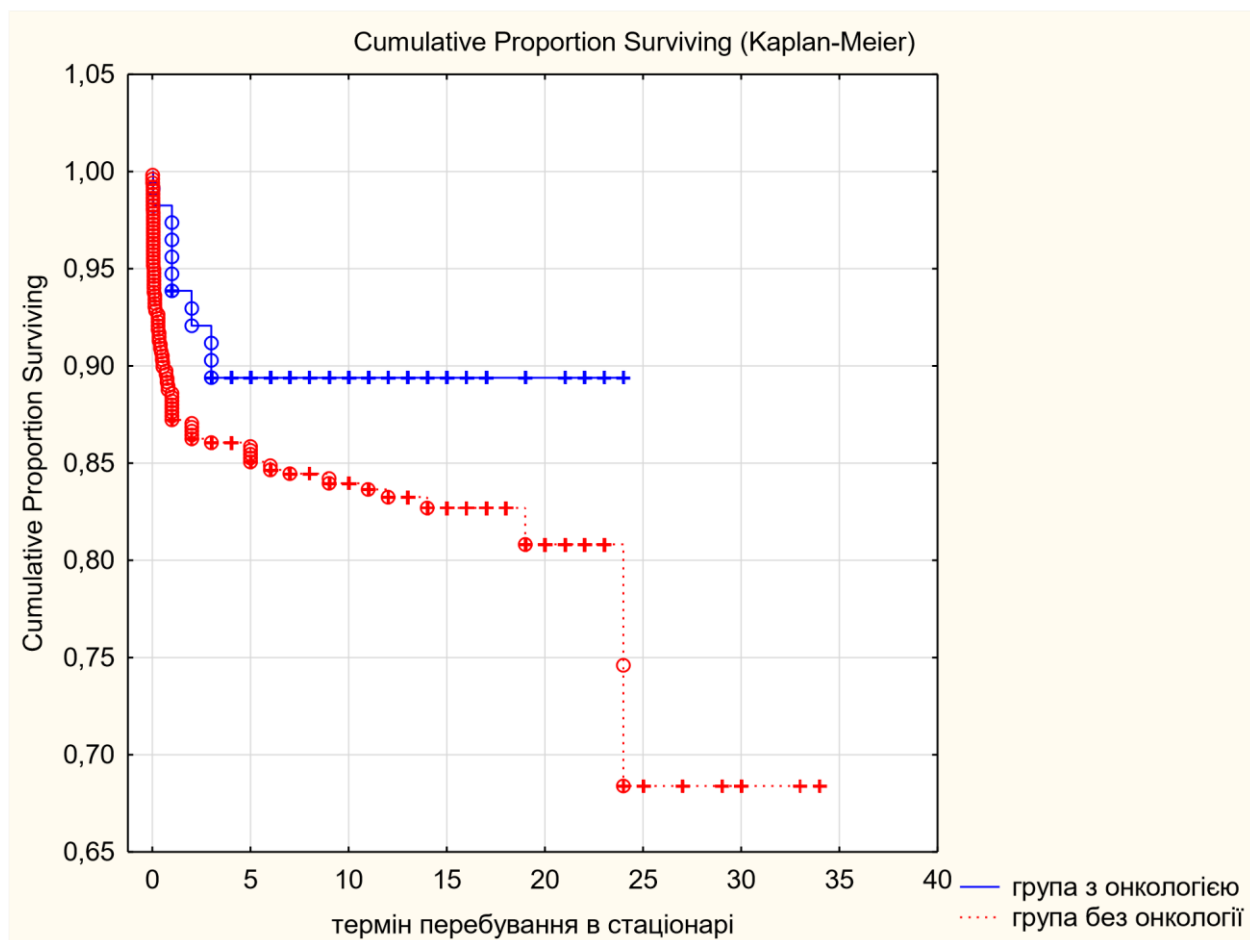


Рис. 3.1 Аналіз виживаємості за методом Каплана–Меєра

Таблиця 3.3

Порівняльний аналіз хворих з ТЕЛІА на тлі онкології виживших та з летальним випадком.

Показник	Онкологія		P
	Летальність n = 12	Без летальності (n = 103)	
1	2	3	4
Вік	69,33±10,39	64,61±11,75	0,355
Стать ч/ж	8/4(66,7/33,3)	54/49	0,349
Переломи нижніх кінцівок	0	1(0,97)	0,896
Протезування колінного чи стегнового суглобів	0	1(0,97)	0,896
Політравми	0	0	
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.)	0	0	

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4
ІМ (до 3 міс.)	1(8,3)	2(1,9)	0,284
ВТЕ в анамнезі	2(16,7)	14(13,6)	0,523
Травма спинного мозку	0	0	
Артроскопічні операції на колінному суглобі	0	0	
Аутоімунні захворювання	0	3(2,9)	0,716
Гемотрансфузія	0	3(2,9)	0,716
ЦВК	0	4(3,9)	0,640
Хіміотерапія	2(16,7)	26(25,2)	0,401
Застійна СН та ДН	0	19(18,4)	0,101
Гормонозамісна терапія	0	3(2,9)	0,716
ЕКЗ	0	0	
Інфекції	2(16,7)	13(12,6)	0,485
Запальні захворювання кишківника	0	3(2,9)	0,716
Кок	0	0	
Паралітичний інсульт	0	2(1,9)	0,284
Тромбоз поверхневих вен	4(33,3)	17(16,5)	0,150
Тромбофілія	0	1(0,97)	0,896
Ліжковий режим >3 діб	0	9(8,7)	0,357
ЦД	2(16,7)	18(17,5)	0,635
АГ	11(91,7)	62(60,2)	0,027
ФП	3(25,0)	9(8,7)	0,111
Довготривала іммобілізація в положенні сидячи	0	0	
Похилий вік	9(75,0)	63(61,2)	0,272
Лапароскопічні операції	0	11(10,7)	0,280
Ожиріння	4(33,3)	18(17,5)	0,172
Варикозне розширення вен	0	25(24,3)	0,044
Вени нижніх кінцівок	4(33,3)	24(23,3)	0,326

Примітки: SpO₂ – насичення крові киснем; АГ – артеріальна гіпертензія; ФП – фібриляція передсердь; ЦД – цукровий

Порівняльний аналіз підгруп хворих із ТЕЛА та злякисним процесом залежно від госпітального перебігу дав змогу встановити певні відмінності за такими параметрами, як наявність фібриляції передсердь, частота серцевих скорочень, рівень сатурації крові киснем при надходженні, тиск у легеневій артерії, а також концентрації лейкоцитів і креатиніну. Для оцінки незалежного впливу цих чинників на ризик госпітальної смерті серед пацієнтів із ТЕЛА та онкологічним захворюванням був проведений багатофакторний регресійний аналіз (таблиця 3.4), який показав, що статистично значущий незалежний вплив на ризик госпітальної смерті мають такі чинники: артеріальна гіпотензія під час надходження ($p = 0,0005$), виявлення тромбу у венах нижніх кінцівок ($p = 0,047$), суттєве зниження сатурації крові киснем ($p = 0,0001$), підвищений тиск у легеневій артерії ($p = 0,0007$), підвищений рівень лейкоцитів ($p \leq 0,0001$), а також наявність фібриляції передсердь ($p \leq 0,0001$).

Таблиця 3.4

Багатофакторний регресійний аналіз				
Залежна складова: летальність				
Уніваріативний логістичний аналіз ($\chi^2 = 514,33$; $p < 0,0001$)				
AUC = 0,890 (0,856 – 0,919)				
Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p
АГ	-0,746	0,474	0,203–1,106	0,0842
інфекції	758	2134	0,731–6,233	0,1655
САТ	-18	982	0,972–0,992	0,0005
Тромби вен нижніх кінцівок	-0,779	0,459	0,212–0,990	0,0472
SpO ₂	-73	0,829	0,897–0,963	0,0001
P _{ср_ЛА}	0,037	1037	1,015–1,060	0,0007
Лейкоцити	217	1242	0,138–1,355	<0,0001
ФП	1980	7174	3,217–16,002	<0,0001

За результатами ROC-аналізу нам вдалося встановити порогові значення показників, які мають незалежний вплив на ризик смерті (рис. 3.2, 3.3, 3.4, 3.5).

Отримані дані свідчать, що у пацієнтів з онкологічною патологією ймовірність госпітальної смерті підвищується за таких умов: систолічний артеріальний тиск ≤ 105 мм рт. ст., рівень $SpO_2 \leq 87\%$, тиск у легеневій артерії понад 48 мм рт. ст., а також кількість лейкоцитів більше ніж $9,8 \times 10^9$ /л.

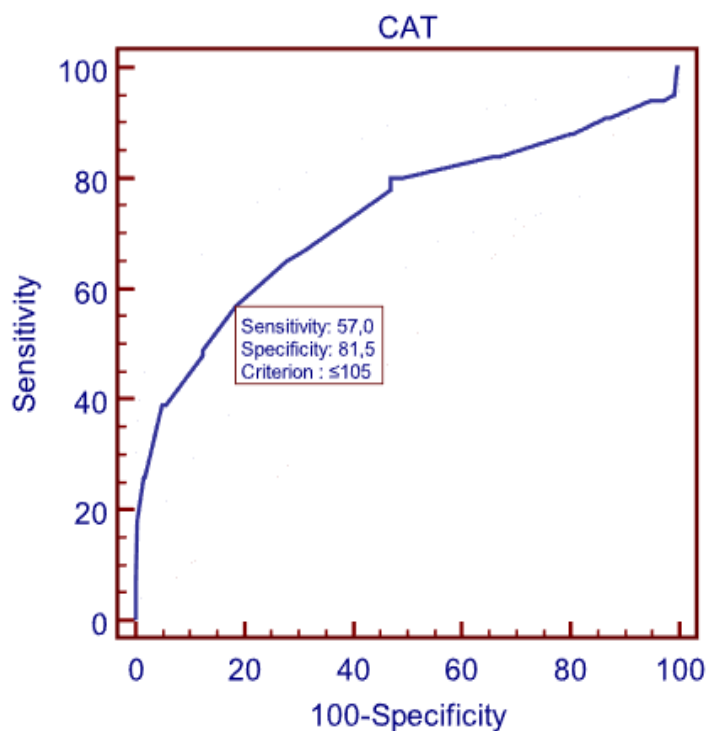


Рис. 3.2 Порівняльний аналіз ризиків смертності у госпітальний період у онкологічних хворих: А – систолічний артеріальний тиск (AUC = 0,732 (0,695,766), $p < 0,0001$)

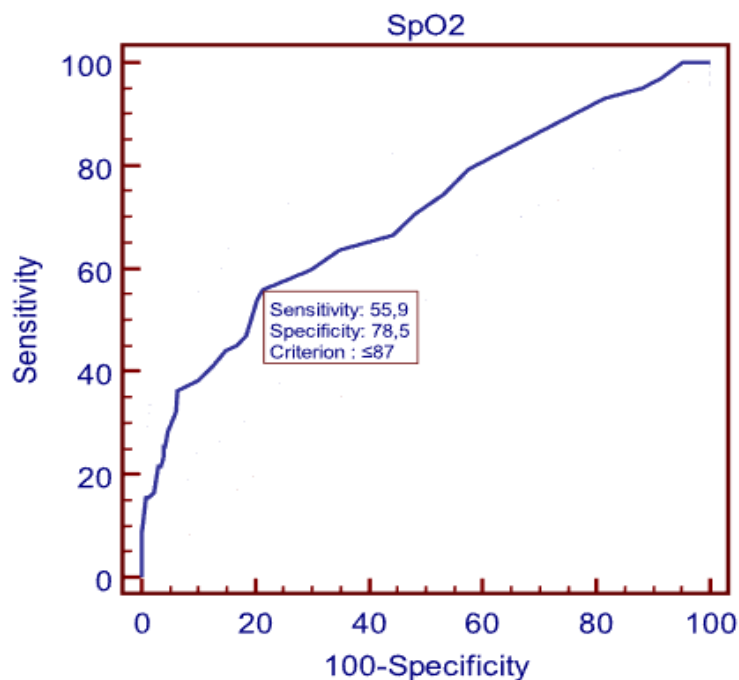


Рис. 3.3 Порівняльний аналіз ризиків смертності у госпітальний період у онкологічних хворих: Б – сатурація; (AUC = 0,702 (0,663–0,740), $p < 0.0001$)

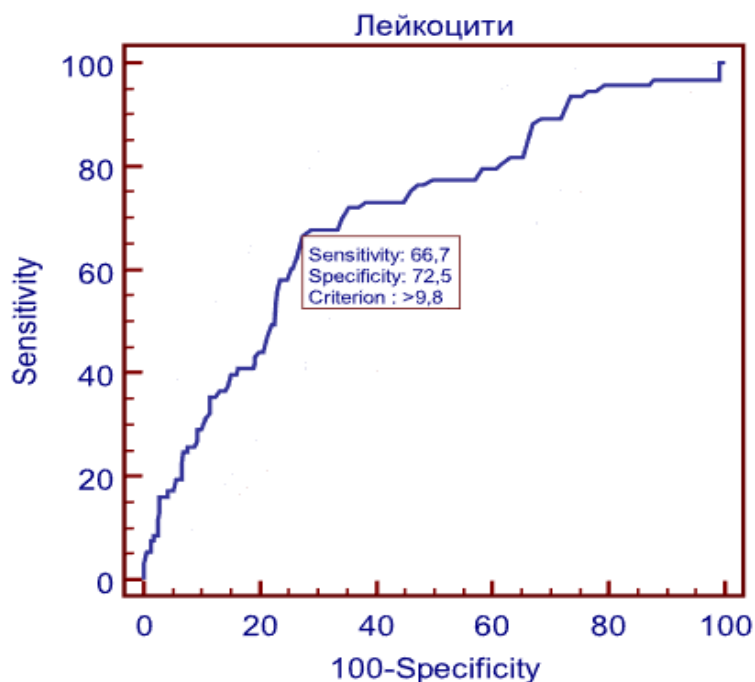


Рис. 3.4 Порівняльний аналіз ризиків смертності у госпітальний період у онкологічних хворих: В – лейкоцитоз; (AUC = 0,707 (0,669 – 0,742)), $p < 0,0001$)

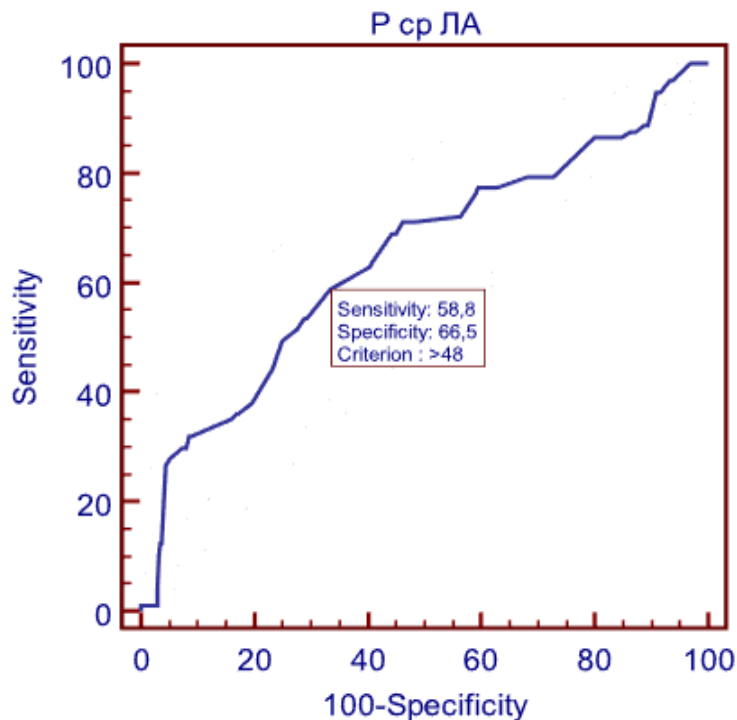


Рис. 3.5 Порівняльний аналіз ризиків смертності у госпітальний період у онкологічних хворих: Γ – тиск в легеневій артерії. (AUC = 0,647 (0,607 – 0,686)), $p < 0,0001$

Таким чином, результати дослідження показують, що у пацієнтів із ТЕЛА на тлі онкологічного процесу, порівняно з хворими без онкопатології, спостерігалися нижчі значення ЧСС, а також очікувано нижчі показники еритроцитів, гемоглобіну та лейкоцитів. При порівнянні підгруп 1a і 1б встановлено, що серед пацієнтів, які померли, частіше відзначалися артеріальна гіпертензія та варикозне розширення вен нижніх кінцівок в анамнезі, під час фізикального огляду – вищі показники ЧСС, за даними ехокардіографії – збільшені розміри правого передсердя та менший ударний об'єм, а в лабораторних аналізах – достовірно підвищений рівень креатиніну.

Незалежними предикторами ризику смерті в гострому періоді у хворих із ТЕЛА та онкологічним захворюванням виявилися: артеріальна гіпотензія при надходженні, наявність тромбів у венах нижніх кінцівок, значне зниження сатурації

киснем, підвищений тиск у легеневій артерії, підвищена кількість лейкоцитів та фібриляція передсердь.

Питання взаємозв'язку між онкологічними захворюваннями та ТЕЛА активно досліджується й широко висвітлюється у сучасній науковій літературі [78, 84]. Загалом можна виділити кілька ключових напрямів досліджень, серед яких:

1. Вивчення частоти виявлення злоякісних новоутворень серед пацієнтів із ТЕЛА та аналіз того, як локалізація пухлини, стадія онкологічного процесу та специфічне лікування впливають на ризик розвитку ТЕЛА.

2. Оцінка додаткових факторів, які можуть відігравати роль у формуванні ризику виникнення ТЕЛА, а також визначенні госпітального та післягоспітального прогнозу.

Враховуючи мету нашої роботи, ми зіставили отримані результати з даними інших досліджень. За нашим реєстром, серед пацієнтів із ТЕЛА злоякісні новоутворення були виявлені у 18,6 % випадків, що практично відповідає даним польського дослідження, де серед 366 хворих із ТЕЛА онкологічну патологію діагностували у 17 % пацієнтів [18, 98].

Найбільш детальну інформацію про структуру онкологічних захворювань серед пацієнтів із ТЕЛА надає публікація L.Bertoletti та співавторів, які проаналізували дані реєстру RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embólica) за період 2001 – 2020 рр. з метою вивчення клінічних характеристик та лікування тромбозу, пов'язаного з онкологічними хворобами [18]. Серед 17 271 пацієнта з онкоасоційованим тромбозом відзначалося поступове зростання частки пацієнтів із ТЕЛА (з 44% у 2001 – 2005 рр. до 55 % у 2016 – 2020 рр.; $p < 0,001$ для тенденції), раком легень (відповідно з 12,7 % до 18,1 %; $p < 0,001$) та раком підшлункової залози (відповідно з 3,8 % до 5,6 %; $p = 0,003$), а також зростання застосування імунотерапії (з 0 до 7,4 %; $p < 0,001$). Водночас спостерігалось

зниження частки пацієнтів із раком простати (з 11,7 % до 6,6 %; $p < 0,001$) та карциномою невідомого походження (з 3,5 % до 0,7%; $p < 0,001$).

Ці дані свідчать про перегляд попередніх уявлень щодо того, що серед хворих із ТЕЛА найчастіше зустрічаються пацієнти з більш поширеними локалізаціями раку, адже зростає частка хворих із найбільш «тромбогенними» типами, зокрема раком легень. Незважаючи на порівняну чисельність пацієнтів у дослідженні RIETE та в нашому аналізі, розподіл пацієнтів за локалізацією пухлини був схожим на початковий період реєстру (простата – 13 % у нашому дослідженні та 11,7 % у реєстрі, легені – відповідно 9,6 % та 12,7 %). Водночас у нашому дослідженні частіше зустрічаються випадки, коли первинну локалізацію пухлини визначити неможливо – 6 % проти 3,5 % у реєстрі, що особливо контрастує з даними 2020 року, де цей показник становив лише 0,7 %.

На сьогодні для стратифікації ризику венозного тромбоемболізму у пацієнтів з онкологічними захворюваннями запропонована спеціальна шкала Хорана, яка враховує не лише локалізацію пухлини, а й деякі особливості специфічної терапії та певні аспекти перебігу хвороби [54, 77]. Застосування цієї шкали підвищує клінічну пильність лікарів і часто допомагає визначити доцільність первинної профілактики венозного тромбоемболізму або продовження антикоагулянтної терапії [69, 76].

Щодо ведення пацієнтів із ТЕЛА, рекомендації передбачають оцінку ризику госпітальної смерті та визначення тактики лікування на основі клінікогемодинамічних показників. Зокрема, показанням до інтенсивної терапії є шок, систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст. або немотивоване зниження САТ на 40 мм рт. ст. [9, 43]. У гемодинамічно стабільних пацієнтів оцінюють функцію правого шлуночка, рівень тропоніну та проводять стратифікацію за шкалою PESI. Одним із факторів, що за шкалою PESI підвищує ризик несприятливого перебігу в госпіталі, є наявність онкозахворювання [43],

тобто злякисний процес збільшує ймовірність летального результату під час госпіталізації.

Негативний вплив раку на перебіг ТЕЛА підтверджують дані дослідження COPE (2023), у якому брали участь 832 пацієнти з активним раком та 464 пацієнти з раком в анамнезі. Рівень смертності в стаціонарі та впродовж 30 днів був вищим у пацієнтів з активним раком порівняно з хворими з попереднім онкозахворюванням та без нього (відповідно 7,9 %, 4,3 % і 2,2 % та 13,8 %, 5,2 % і 2,6 %) [19]. Водночас деякі попередні дослідження показали, що рак не завжди є самостійним незалежним фактором госпітальної смертності при ТЕЛА; його негативний вплив часто реалізується через інші чинники, такі як вік, клінічна нестабільність та постільний режим [86, 127].

У нашому дослідженні не було зафіксовано підвищеної летальності серед пацієнтів із ТЕЛА на тлі онкологічного захворювання. Пояснити цей факт складно, проте можливо, що він пов'язаний із невеликою вибіркою та структурою локалізацій пухлин, зокрема меншою часткою пацієнтів із раком легень, серед яких летальність при ТЕЛА найвища [28].

Щодо прогнозування перебігу ТЕЛА у хворих із онкологічними захворюваннями, більшість досліджень зосереджено на довгостроковому прогнозі (зокрема на визначенні, що переважає як причина смерті – основне захворювання чи серцево-судинні ускладнення, включно з ТЕЛА) або на оцінці ризику ретромбозів [29]. Найбільш масштабним є аналіз даних державних реєстрів онкологічних пацієнтів Данії та Нідерландів за період 1995 – 2020 рр., у якому взяли участь 886 536 пацієнтів із діагностованим раком [29].

У цьому дослідженні виділили дві групи. До першої увійшли 1882 пацієнти, у яких рак вперше був діагностований під час венозної тромбоемболії; серед них у 835 осіб (44,4 %) вже були наявні віддалені метастази. У цій когорті кумулятивна смертність за один рік становила 68% (1284/1882), а за п'ять років – 84 % (1578/1882), тоді як серед онкологічних пацієнтів без ТЕЛА відповідні показники

становили 38 % (2135/5549) і 67 % (3653/5549). Коефіцієнт смертності у першій групі склав 4,34 (95 % ДІ 3,95–4,78) протягом першого року та 3,44 (95 % ДІ 3,17–3,73) протягом п'ятирічного спостереження.

До другої групи включили 23 366 пацієнтів, у яких венозна тромбоемболія була діагностована після встановлення онкологічного діагнозу. У цій групі 18 % (4183/23366) мали віддалені метастази на момент встановлення раку. Кумулятивна смертність через рік становила 45 % (10 465/23366; коефіцієнт смертності 3,48, 95 % ДІ 3,37 – 3,60), а через п'ять років – 69 % (15 669/23366; коефіцієнт смертності 2,57, 95 % ДІ 2,50 – 2,63).

Висновки. Таким чином, результати дослідження свідчать, що розвиток ТЕЛА у пацієнтів із онкологічними захворюваннями негативно впливає на прогноз, причому виразність цього впливу залежить від послідовності розвитку подій. Зокрема, у хворих, у яких злоякісне захворювання було діагностовано після ТЕЛА, частіше спостерігається поширений процес із метастазами та гірший прогноз.

Водночас досліджень, присвячених визначенню факторів, що впливають на несприятливий перебіг ТЕЛА в госпітальний період саме у онкологічних пацієнтів, небагато. Так, у ретроспективному дослідженні типу «випадок– контроль», яке охоплювало пацієнтів із раком легенів і венозним тромбоемболізмом, було проаналізовано дані 90 пацієнтів із ТГВ нижніх кінцівок, серед яких 60 % (54/90) мали ТЕЛА. Виявлено, що артеріальна гіпертензія, тривала іммобілізація та підвищений рівень D-димеру в сироватці крові виступають як незалежні фактори ризику розвитку ТЕЛА в цих хворих [31]. В іншому дослідженні [32] встановлено, що зниження рівня кальцію в крові $\leq 2,12$ ммоль/л асоціюється зі збільшенням ризику госпітальної смерті на 25 % у пацієнтів із ТЕЛА.

Відносно невелика чисельність нашої групи онкологічних пацієнтів із ТЕЛА (115 осіб), серед яких померло 12 пацієнтів, не дозволила детально проаналізувати чинники ризику несприятливого перебігу для різних типів раку. Проте застосування відповідних статистичних методів дозволило уточнити показники,

пов'язані з ризиком смерті в госпітальний період у онкологічних хворих із ТЕЛА. Серед них виділено лейкоцитоз, підвищений тиск у легеневій артерії та наявність фібриляції передсердь, а також переглянуто порогові значення САТ і SpO₂, після перевищення яких ризик несприятливого перебігу підвищується саме у цих пацієнтів.

Таким чином ретроспективний аналіз 647 історій хвороби показав, що у 18,6 % пацієнтів гостра тромбоемболія легеневої артерії розвивається на тлі різних онкологічних захворювань, при цьому наявність раку статистично значущо не впливає на госпітальну летальність.

За результатами багатофакторного регресійного аналізу, незалежними факторами ризику госпітальної смерті у пацієнтів із ТЕЛА та онкологічними захворюваннями є: зниження систолічного артеріального тиску та сатурації киснем, підвищення тиску в легеневій артерії та кількості лейкоцитів, а також наявність фібриляції передсердь.

Дані ROC-аналізу свідчать, що ймовірність смерті в госпітальний період у цих пацієнтів зростає за таких умов: систолічний артеріальний тиск ≤ 105 мм рт. ст., SpO₂ ≤ 87 %, тиск у легеневій артерії > 48 мм рт. ст. та кількість лейкоцитів $> 9,8 \times 10^9$ /л.

РОЗДІЛ 4
СПІВВІДНОШЕННЯ НЕЙТРОФІЛІВ І ЛЕЙКОЦИТІВ ЯК
ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ТЕЛА
НА ТЛІ ОНКОЛОГІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Величезний обсяг даних останніх років підтверджує, що онкологічні захворювання істотно підвищують ризик виникнення ускладнень венозної тромбоемболії (ВТЕУ), серед яких центральне місце займає тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА). За різними епідеміологічними оцінками, частота ВТЕУ у хворих на рак є значно вищою, ніж у загальній популяції; ВТЕУ пов'язані зі збільшенням захворюваності, частих госпіталізацій, необхідністю корекції або тимчасової відміни протипухлинної терапії та з погіршенням виживаності [3 – 6, 9, 12 – 16, 19 – 21]. Тромбоз у пацієнтів із онкопатологією залишається однією з провідних причин смерті, поступаючись за значенням лише безпосередньому прогресуванню пухлинного процесу. Крім того, ризик розвитку тромбоемболії особливо зростає в післяопераційному періоді у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання з приводу злоякісних новоутворень; у деяких дослідженнях підвищення ризику після операції оцінюється в 90 разів, що підкреслює нагальну потребу в ефективній профілактиці та ранній діагностиці ВТЕУ у онкохворих [74, 78, 82].

Патогенетичні механізми, що лежать в основі так званого «cancer-associated thrombosis», є мультифакторними та включають прямі властивості пухлинних клітин (експресія тканинного фактора, виділення мікроемболій з прокоагулянтною активністю), системну запально-імунну активацію, взаємодію з тромбоцитами і ендотелієм, вплив протипухлинних препаратів, зниження мобільності та супутні хвороби [5, 9, 19 – 21, 23]. Розуміння цих механізмів має вирішальне значення для розробки індивідуалізованих стратегій профілактики й лікування ВТЕУ у онкологічних пацієнтів [78, 82].

Тканинний фактор і пухлинні мікроезерикули. Тканинний фактор (TF) – ключовий ініціатор зовнішнього шляху коагуляції – часто експресується як самими пухлинними клітинами, так і клітинами мікрооточення. TF може потрапляти у циркуляцію як у складі мембранних мікроезерикул (мікропартікул), так і в вигляді вільного антигену активності. TF-позитивні мікроезерикули, що виділяються пухлинами, здатні активувати тромбоцити, ініціювати каскад згортання та сприяти формуванню тромбів у віддалених судинних ділянках. Кількість TF-позитивних мікроезерикул корелює з ризиком тромботичних подій і розглядається як потенційний предиктор ВТЕУ у пацієнтів із певними видами раку. З технічної точки зору, детекція TF-залежної прокоагулянтної активності в крові досі залишається предметом методологічного удосконалення, але її значення для стратифікації ризику вже підтверджують дані останніх років [71, 79].

Нейтрофільні екстрацелюлярні пастки (NETs) – це мережі деконденсованої ДНК, зв'язані з білками гранул нейтрофілів (нейтрофільні протеази, мієлопероксидаза, гістонові білки), які формуються при активації нейтрофілів. У контексті онкології NETs мають подвійний ефект: вони можуть сприяти захисту від інфекцій, але також сприяти тромбоутворенню (через платформу для агрегації тромбоцитів, активацію факторів згортання) і метастазуванню (уловлювання циркулюючих пухлинних клітин). Накопичення даних 2020 – 2024 рр. підтверджує роль NETs як важливої складової cancer-associated thrombosis і потенційної терапевтичної мішені. Маркери NETs (цитруліновані гістони, комплекс ДНК– мієлопероксидаза) корелюють з тяжкістю тромботичних ускладнень і гіршим прогностичним виходом у хворих на рак [71, 80].

Системне запалення – ключовий модуль у механізмі розвитку ВТЕУ при онкопатології. Запальні цитокіни (IL-1, IL-6, TNF- α), фактори росту та хемокіни стимулюють експресію TF і прокоагулянтні властивості ендотелію, індукують

активацію лейкоцитів і тромбоцитів, а також сприяють формуванню NETs. Крім того, хронічне запалення змінює склад та функцію імунних клітин – зокрема спостерігається відносно зниження антипухлинного лімфоцитарного контролю та підвищення кількості протизапальних фенотипів (наприклад, регуляторні Тклітини, мієлоїдні клітини-супресори). Саме це поєднання підвищує ризик тромботичних ускладнень та негативно впливає на прогноз [65, 71, 79].

Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС) – простий, доступний параметр, що обчислюється з загального аналізу крові як відношення абсолютної кількості нейтрофілів до абсолютної кількості лімфоцитів. НЛС відображає баланс між запальною (нейтрофільною) та імунною (лімфоцитарною) складовими відповіді організму. Підвищений НЛС асоціюється з більш вираженим системним запаленням, імунною дисфункцією (зниженням антипухлинного лімфоцитарного контролю) та гіршими клінічними наслідками в багатьох нозологіях, включно з онкологічними та серцево-судинними захворюваннями [65, 71, 79].

Методику використання НЛС як прогностичного маркера в онкології досліджують широко: численні мета-аналізи та когорти свідчать, що підвищений НЛС пов'язаний з погіршеною загальною виживаністю у різних типах пухлин; однак оптимальні порогові значення варіюють залежно від популяції й патології. У контексті ТЕЛА дослідження показують зв'язок між високим НЛС та тяжкістю гемодинамічних розладів, зниженням сатурації, збільшенням розмірів правих відділів серця та поганим прогнозом; водночас спеціальні роботи, присвячені НЛС у пацієнтів із ТЕЛА на тлі онкопатології, досі обмежені. Саме це обґрунтовує необхідність цілеспрямованого дослідження НЛС у даній когорті [19, 20, 61, 68].

Незважаючи на значний прогрес у розумінні молекулярних механізмів cancer-associated thrombosis (TF, мікроезерикули, NETs) та наявність сучасних клінічних рекомендацій щодо профілактики й лікування ВТЕУ у онкохворих, питання залишається недостатньо дослідженим: обмежені дані щодо ролі простих

запальних маркерів, зокрема НЛС, саме в когорті пацієнтів із ТЕЛА на тлі онкології. Вивчення асоціацій НЛС з клініко-інструментальними індикаторами тяжкості ТЕЛА, зокрема такими показниками як вік, ЧСС, розміри правого передсердя (ПП), кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), середній тиск у легеневій артерії (ЛА), а також рівень сутурації киснем, фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), може розширити діагностичні і прогностичні можливості, а також допомогти у стратифікації ризику та плануванні персоналізованої терапії у онкохворих. Троте питання про значення показника НЛС при ТЕЛА в онкологічних хворих не вивчалась. Це стало підґрунтям для проведення даного дослідження [20, 61, 71, 86].

До дослідження були залучені 291 пацієнт з верифікованим діагнозом ТЕЛА, з них 92 хворих з раком. Загальна характеристика хворих представлена в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів

	Група з онкологією (n=92)	Група без онкології (n=199)	P
1	2	3	4
Вік (M ± σ)	64,03±12,68	60,43±15,08	0,05
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3х міс.) n (%)	0	9(4,5)	0,03
ВТЕ в анамнезі n (%)	16 (17,4)	55(27,6)	0,04
Гемотрансфузія n (%)	3(3,3)	0	0,03
ЦВК n (%)	3(3,3)	0	0,03
АГ n (%)	51(55,4)	134(67,3)	0,05
Тромбоз вен нижніх кінцівок n (%)	24(26,1)	77(3,5)	0,03
Групи ризику n (%)			
Низький ризик	25 (27,2)	82(41,2)	0,01

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4
Клас PESI		n=75	n=161
Клас I	7(9,3)	43(26,7)	0,002
Клас II	18(24)	48(29,8)	0,354
Клас III	17(22,7)	40(24,8)	0,716
Клас IV	15(20,0)	21(13,0)	0,166
Клас V	18(24,0)	9(5,6)	0,0001
Клас sPESI n (%)			
Низький	2(29,3)	75(46,6)	0,01
Високий	53(70,7)	86(53,4)	
Бали (M ± σ)	100,91±27,77	82,72±26,76	0.000003

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія; СН-серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ВТЕ – венозна тромбоемболія; ЦВК – центральний венозний катетер. ESI (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).

Відповідно до даних, поданих у таблиці 4.1, пацієнти з онкологічними захворюваннями були у середньому старшого віку, рідше демонстрували епізоди гіпотензії та частіше мали в анамнезі гемотрансфузії й використання центрального венозного катетера. Серед гемодинамічно стабільних хворих із ТЕЛА, що виникла на тлі онкопатології, частка пацієнтів із низьким ризиком за шкалою PESI була приблизно у 1,5 рази меншою. Варто підкреслити, що в таблиці наведено лише ті показники, для яких виявлено статистично значущі відмінності між порівнюваними групами.

У попередніх дослідженнях було визначено порогове значення НЛС, що асоціюється з несприятливим перебігом захворювання – рівень показника 3 [19, 20, 86]. Саме цю величину було використано в нашому аналізі для оцінки зв'язку між показником НЛС та клініко-анамнестичними характеристиками обстежених пацієнтів.

Представлені результати (таблиця 4.2) свідчать, що підвищення НЛС понад 3 частіше спостерігалось у хворих похилого віку ($p < 0,008$), у пацієнтів з перенесеними гострими порушеннями мозкового кровообігу з наявністю парезів або паралічів в анамнезі ($p < 0,045$), тривалості ліжкового режиму понад 3 доби ($p < 0,065$), супутньому цукровому діабеті ($p < 0,008$), ожирінні ($p < 0,089$), а також у пацієнтів із високим ризиком ранньої смерті від ТЕЛА ($p < 0,0006$), PESI-класом V ($p < 0,001$) та високим ризиком за шкалою sPESI ($p < 0,0002$).

Для групи онкологічних пацієнтів додатковим фактором, що був пов'язаний з підвищенням рівня НЛС, виявилися супутні захворювання нирок ($p < 0,013$).

Таблиця 4.2

Загальна клінічна характеристика пацієнтів розділених по НЛС

Показник	Група НЛС \leq 3 (n=116)	Група НЛС \geq 3 (n=175)	P
1	2	3	4
Вік (M \pm σ)	58,80 \pm 13,52	63,41 \pm 14,77	0,008
Протезування колінного чи стегнового суглобів n (%)	0	6(3,4)	0,046
ВТЕ в анамнезі n (%)	37(31,9)	34(19,4)	0,112
Аутоімунні захворювання n(%)	13(11,2)	4(2,3)	0,002
Паралітичний інсульт n(%)	2(1,7)	12(6,9)	0,045
Тромбофілія n(%)	4(3,4)	1(0,6)	0,084
Ліжковий режим >3 діб n(%)	4(3,4)	15(8,6)	0,065
ЦД n (%)	10(8,6)	34(19,4)	0,008
Похилий вік ¹ n(%)	58(50,0)	105(60,0)	0,093
Ожиріння ² n(%)	20(17,2)	45(25,7)	0,089
Варикозне розширення вен в анамнезі	33(28,4)	34(19,4)	0,074
Групи ризику n (%)			
Високий ризик	11(9,5)	45(25,7)	0,0006
Високий проміжний ризик	6(5,2)	24(13,7)	0,019

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4
Низький ризик	63(54,3)	44(25,1)	0,0001
Клас PESI	n=105	n=131	
Клас I	36(34,3)	14(10,7)	0,0001
Клас II	30(28)	36(27,5)	0,853
Клас III	21(20)	36(27,5)	0,182
Клас IV	14(13,3)	22(16,8)	0,463
Клас V	4(3,8)	23(17,6)	0,001
Клас sPESI n (%)			
Низький	57(54,3)	40(30,5)	0,0002
Високий	48(45,7)	91(69,5)	
Бали (M ± σ)	79,00±24,67	96,11±28,85	0,0001
Летальність n(%)	3(2,6)	12(6,9)	0,049
НЛС (M ± σ)	2,02±0,57	5,61±3,23	0,0001

Примітки: ВТЕ – венозна тромбемболія; ЦВК – центральний венозний катетер; НЛС – нейтрофільно лейкоцитарне співвідношення; ЦД цукровий діабет, ¹Вік понад 60 років; ² індекс маси тіла > 30 кг/м²; 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).

Ми здійснили порівняльний аналіз клінічних та інструментальних показників залежно від наявності підтвердженого онкологічного процесу (таблиця 4.3).

Отримані дані свідчать, що у пацієнтів з онкологічними захворюваннями виявлено достовірні відмінності низки лабораторних показників: рівня гемоглобіну (124,72 ± 24,8 г/л), швидкості осідання еритроцитів (23,59 ± 15,6 мм/год), систолічного артеріального тиску, концентрації глюкози, загального білка та загального холестерину (4,94 ± 1,2 ммоль/л).

Крім того, у цієї групи пацієнтів спостерігався менший ударний об'єм лівого шлуночка ($58,92 \pm 16,8$ мл), що може вказувати на особливості гемодинамічної відповіді при поєднанні ТЕЛА з онкологічною патологією.

Таблиця 4.3

Фактори, які пов'язані з рівнем НЛС у загальній групі хворих з ТЕЛ

	Група НЛС ≤ 3 (n=116)	Група НЛС ≥ 3 (n=175)	p
Вік (M \pm σ)	58,8 \pm 13,5	63,4 \pm 14,8	0,007
SpO ₂ % (M \pm σ)	92,5 \pm 5,4	87,5 \pm 7,7	0,00001
САТ мм рт ст (M \pm σ)	128,8 \pm 24,3	119,22 \pm 26,7	0,002
МШП мм(M \pm σ)	10,34 \pm 1,28	10.83 \pm 1,70	0,012
АСТ ммоль/л(M \pm σ)	37,09 \pm 26,4	58,89 \pm 114,6	0,047
Глюкоза ммоль/л (M \pm σ)	5,92 \pm 1,3	7,16 \pm 3,1	0,0001
Альбумін г/л (M \pm σ)	41,4 \pm 3,9	31,3 \pm 12,3	0,
Ударний об'єм мл (M \pm σ)	58,92 \pm 16.8	64,57 \pm 16.7	0,03
ШЗЕ мм/год (M \pm σ)	23,59 \pm 15.6	18,80 \pm 14.2	0,01
Гемоглобін г/л(M \pm σ)	124,72 \pm 24.8	135,71 \pm 22.6	0,0002
Альбумін г/л (M \pm σ)	29,94 \pm 14.7	38,68 \pm 5.6	0,04
ЗХ ммоль/л (M \pm σ)	4,94 \pm 1.2	5,45 \pm 1.3	0,03
ХС ЛПВЩ ммоль/л(M \pm σ)	0,97 \pm 0.3	1,14 \pm 0.5	0,05
Протромбіновий час сек. (M \pm σ)	14,94 \pm 4.9	22,31 \pm 23.8	0,01

Примітки: ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів; ЗХ – загальний холестерин; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності. SpO₂ – сатурація або насиченість артеріальної крові киснем; САТ – систолічний артеріальний тиск; МШП – міжшлуночкова перетенка.

Ми не встановили статистично значущих відмінностей у рівнях НЛС між пацієнтами з ТЕЛА, незалежно від наявності або відсутності онкологічного процесу. Однак подальший аналіз був спрямований на з'ясування того, чи існують специфічні особливості зв'язку НЛС із клініко-анамнестичними характеристиками саме у хворих на ТЕЛА із супутніми злоякісними новоутвореннями порівняно із загальною вибіркою пацієнтів.

З цією метою групу онкологічних хворих (1група) було поділено на дві підгрупи:

1а – пацієнти з НЛС ≤ 3 та

1б – пацієнти з НЛС > 3 .

Подальший статистичний аналіз дозволив виокремити показники, які демонстрували достовірні відмінності між підгрупами. Ці результати представлені у таблиці 4.4, що відображає найбільш клінічно значущі параметри, асоційовані з підвищеним рівнем НЛС у онкологічних пацієнтів із ТЕЛА.

Таблиця 4.4

Порівняльна таблиця: фактори, що впливають на хворих з онкологічним процесом.

Фактор	НЛС<3 (n=36)	НЛС>3 (n=56)	p
	група	група	
1	2	3	4
Вік (M± σ)	58,80±13,5	63,41±14,8	0,008
SpO2 %(M± σ)	92,53±4,5	87,53±6,7	0,00001
САТ мм рт ст (M± σ)	128,76±20,01	119,22±26,5	0,002
МШП, мм	10,33±1,3	10,83±1,7	0,01
Р ср ЛА (M±σ)	39,48±17,5	44,99±16,9	0,02
Лейкоцити 10 ⁹ /л(M± σ)	8,08±2,7	10,06±3,5	0,0009
Нейтрофіли сегментоядері %(M± σ)	60,36±7,4	77,21±7,3	0,00000

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4
Лімфоцити % (M± σ)	31,55±6,4	16,19±4,9	0,00000
Хлор (M± σ)	106,71±4,2	104,98±5,05	0,01
НЛС (M± σ)	2,02±0,56	5,61±2,5	0,0000

Примітки: SpO₂ – насичення крові киснем; САТ – систолічний артеріальний тиск; МШП – міжшлуночкова перетинка; Р сер ЛА – середній тиск у легеневій артерії; АСТ – аспаргатамінотрансфераза;и ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; НЛС – нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення.

У результаті порівняльного аналізу пацієнтів із ТЕЛА, що виникла на тлі злякисного процесу, встановлено, що підвищення рівня НЛС було притаманним, насамперед, хворим старшого віку (p = 0,008; середній вік – 63,41 ± 14,8 року). Зростання НЛС супроводжувалося рядом небажаних клініко-фізіологічних змін: достовірним зниженням рівня периферичної сатурації киснем (SpO₂) (p < 0,000019; 87,53 ± 6,7%), зниженням систолічного артеріального тиску (p < 0,022; 119,22 ± 26,5 мм рт. ст.) та підвищенням середнього тиску в легеневій артерії (p < 0,018; 44,99 ± 16,9 мм рт. ст.).

Для встановлення того, чи є виявлені чинники незалежними детермінантами підвищеного рівня НЛС, було виконано багатофакторний регресійний аналіз. Його результати підтвердили достовірну асоціацію між величиною НЛС та двома параметрами – рівнем сатурації киснем і наявністю ожиріння. Дані мультифакторного; аналізу представлено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Результати багатофакторного логістичного аналізу зв'язку рівня НЛС з клінічними та лабораторно-інструментальними показниками у хворих з ТЕЛА на тлі онкології.

Показник	Результати			
	2	3	4	5
SpO ₂ %	-0,291	0,747	0,595-0,937	0,0118

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5
Лейкоцити 10 ⁹ /л	0,557	1,746	1,317-2,314	0,0001
Ожиріння	-1,917	0,146	0,018-1,181	0,0714
ПЛА__мм	0,452	1,572	1,193-2,069	0,0013
САТ ммрт ст	-0,050	0,951	0,908- 0,994	0,0289
ФВ_ЛШ__%	-0,205	0,814	0,708-0,935	0,0038
КДР мм	-0,394	0,674	0,470-0,966	0,0318
КСР мм	0,622	1,863	1,188-2,920	0,0067

Примітка: Мультиваріативний лог істичний аналіз ($\chi^2 = 66,97$; $P = 0,0023$)
AUC=0,951 (0,883 – 0,986).

Для подальшого уточнення порогового значення НЛС, асоційованого зі зниженням сатурації, було проведено ROC-аналіз. Згідно з отриманими результатами, підвищення НЛС понад 2,7 достовірно пов'язане зі зменшенням рівня SpO₂. За цим критерієм чутливість становить 90%, а специфічність – 57,7%.

Візуалізацію результатів аналізу наведено на рисунку 4.1.

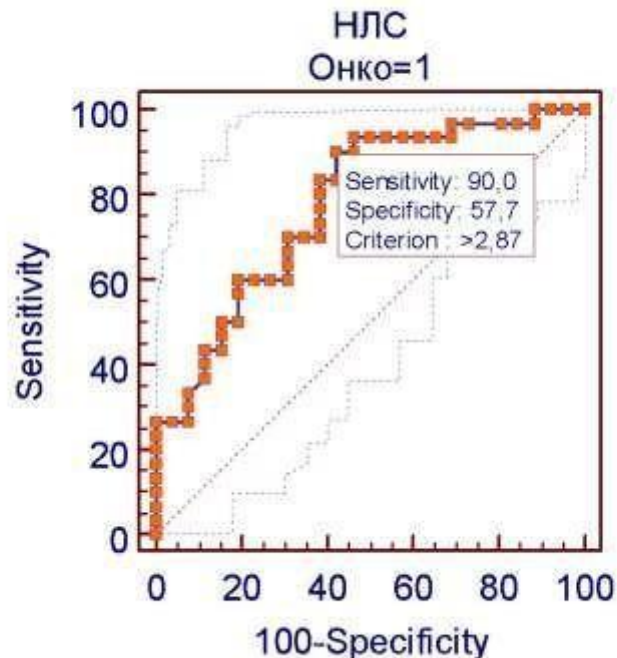


Рис. 4.1 Зв'язок НЛС та насичення крові киснем за результатами ROC-аналізу.
(AUC = 0,776 (0,645 – 0,877)), $p < 0,0001$

Результати аналізу можливого взаємозв'язку між рівнем НЛС і показниками ехокардіографії у пацієнтів із ТЕЛА на тлі онкологічного процесу засвідчили наявність асоціації між концентрацією цього біомаркера та морфометричними параметрами камер серця. Подальший ROC-аналіз дав змогу уточнити порогові значення НЛС, а також оцінити чутливість і специфічність відповідних діагностичних критеріїв. Дані ROC-аналізу для рівня НЛС у співвідношенні з розмірами лівого шлуночка (ЛШ) наведено на рисунку 4.2 – 4.5 (4.2 – КДО ЛШ; 4.3 – КСО ЛШ; 4.4 – КДР ЛШ; 4.5 – КСР ЛШ).

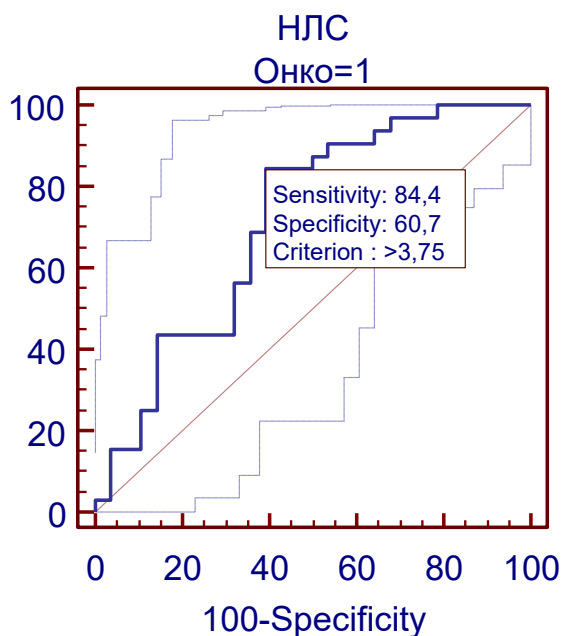


Рис. 4.2 Дані ROC-аналізу для рівня НЛС у співвідношенні з розмірами лівого шлуночка (КДО ЛШ); (AUC = 0,714 (0,544 – 0,794)), p = 0,0121

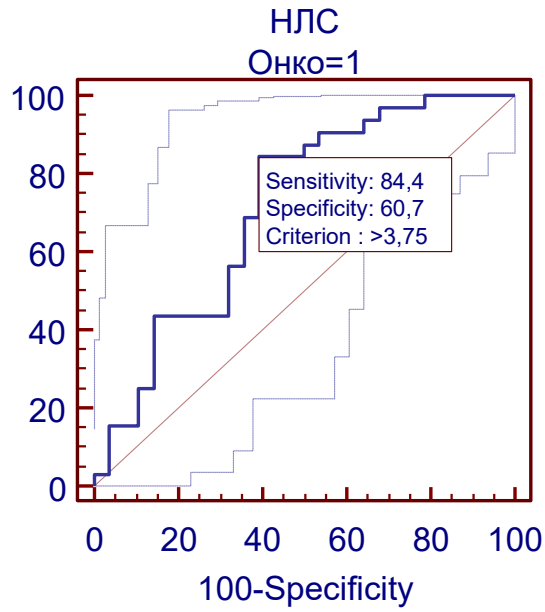


Рис. 4.3 Дані ROC-аналізу для рівня НЛС у співвідношенні з розмірами лівого шлуночка (КСО ЛШ); (AUC = 0,714 (0,583 – 0,824)), $p = 0,0019$

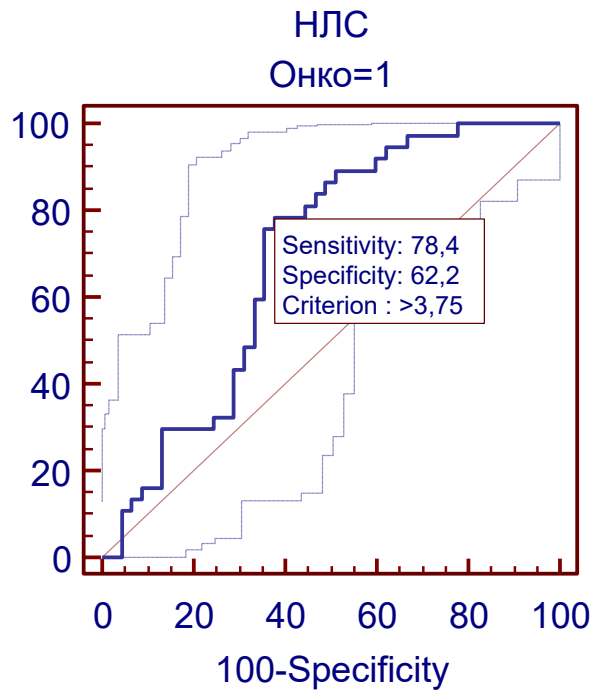


Рис. 4.4 Дані ROC-аналізу для рівня НЛС у співвідношенні з розмірами лівого шлуночка (КДР ЛШ); (AUC = 0,691 (0,579 – 0,788)), $p = 0,0013$

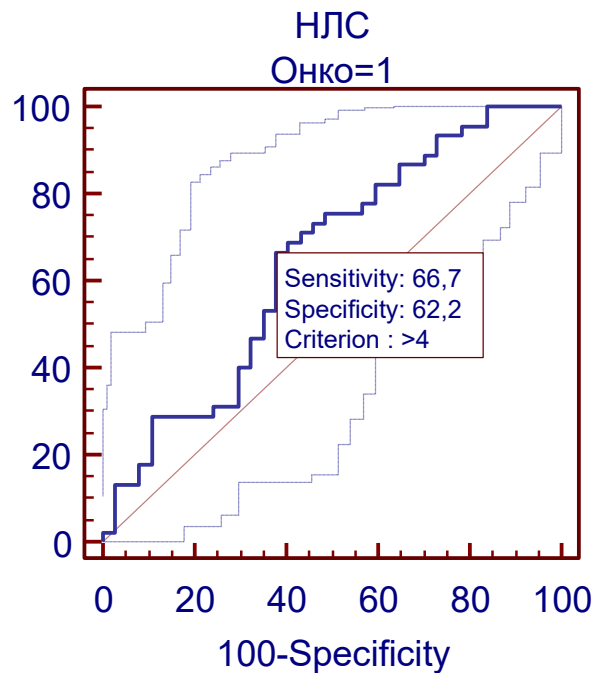


Рис. 4.5 Дані ROC-аналізу для рівня НЛС у співвідношенні з розмірами лівого шлуночка (КСР ЛШ); (AUC = 0,644 (0,530 – 0,747)), $p = 0,0216$

Отримані результати свідчать, що асоціація між НЛС і показниками ремоделювання ЛШ проявляється за умови більш значного підвищення цього індексу порівняно з порогоми, визначеними для впливу на сатурацію. Зокрема:

- порогове значення НЛС, пов'язане зі збільшенням ЛШ у цілому, становить **3,04**;
- для КДР ЛШ та КСО ЛШ межовим показником є **3,75**;
- ремоделювання КСР ЛШ асоціюється з рівнем НЛС понад **4,0**.

Для зазначених порогів характерна досить висока чутливість діагностичного критерію при відносно нижчій специфічності, що вказує на потенційну цінність НЛС як маркера раннього виявлення кардіальних змін у пацієнтів із ТЕЛА та супутньою онкопатологією.

Як відомо, при ТЕЛА основне гемодинамічне навантаження припадає на правий шлуночок, тому окремий інтерес становить оцінка можливого зв'язку рівня НЛС із параметрами правих відділів серця.

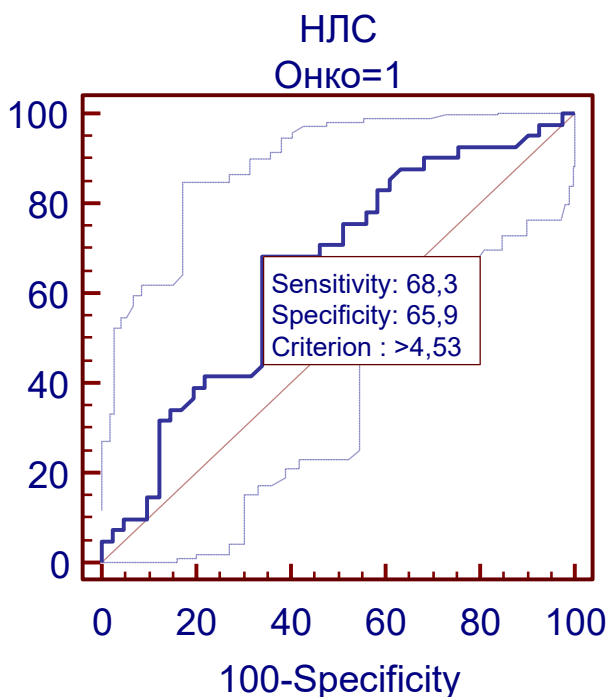


Рис. 4.6 Зв'язок НЛС та правого передсердя. ($AUC = 0,651 (0,538 - 0,753)$), $p = 0,0139$

Результати ROC-аналізу, проведеного для визначення асоціації між НЛС та розмірами правого передсердя (ПП) у пацієнтів із ТЕЛА на тлі онкологічної патології, подано на рисунку 4.6. Згідно з отриманими даними, вплив підвищення НЛС на дилатацію ПП проявляється лише за умови ще вищих значень біомаркера – понад 4,53. За цього порогового рівня чутливість критерію становить 68,3 %, а специфічність – 65,9 %, що свідчить про помірну діагностичну точність показника у контексті змін правих камер серця.

Таким чином, отримані результати свідчать, що такий простий і доступний біомаркер, як НЛС, у пацієнтів із ТЕЛА на тлі онкологічного процесу має суттєве клінічне значення. Він виявляє асоціації як із ключовими клінічними параметрами, зокрема рівнем сатурації киснем, так і з морфометричними характеристиками серця, включно з розмірами шлуночків. Це підкреслює потенційну прогностичну цінність НЛС та його значущість для комплексної оцінки стану хворих із поєднанням ТЕЛА та злоякісних новоутворень.

Висновки

1. У загальній групі пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії встановлено достовірний зв'язок рівня нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення з низкою клініко-анамнестичних чинників, зокрема наявністю цукрового діабету, ожиріння, інсульту або транзиторної ішемічної атаки в анамнезі та ліжкового режиму понад три доби. У хворих із підвищеним НЛС відзначалися нижчі показники сатурації крові киснем і вищий ризик несприятливого перебігу в госпітальний період.

2. У пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії на тлі злоякісного новоутворення додатковими факторами, асоційованими з рівнем НЛС, є ознаки ремоделювання серця, зокрема збільшення розмірів правого та лівого передсердь, кінцевого систолічного розміру лівого шлуночка та зниження фракції викиду лівого шлуночка.

3. За результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу показано, що незалежними чинниками, пов'язаними з рівнем НЛС, є зниження сатурації крові киснем (SpO_2), рівень систолічного артеріального тиску та ехокардіографічні показники, зокрема розміри правого передсердя, кінцеві систолічний і діастолічний розміри лівого шлуночка та фракція викиду.

4. У хворих із тромбоемболією легеневої артерії на тлі онкологічного захворювання межовий рівень НЛС, асоційований зі зниженням сатурації киснем, є нижчим порівняно із загальною групою пацієнтів із ТЕЛА і, за даними РОСаналізу, становить 2,75, тоді як вплив НЛС, пов'язаний із ремоделюванням лівого шлуночка (збільшення КСР, КДР, КСО та КДО), реалізується при вищих значеннях цього показника.

РОЗДІЛ 5

ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Тромбоемболічні ускладнення у пацієнтів з онкологічними захворюваннями істотно обтяжують перебіг основної патології, сприяють підвищенню рівня летальності та посідають друге місце серед причин смерті після безпосередньо злякисного процесу. У хворих на рак ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) є значно вищим і, за даними сучасних досліджень, майже у дев'ять разів перевищує відповідні показники в загальній популяції [1, 2, 10, 11]. Формування гіперкоагуляційного стану у онкопацієнтів зумовлене комплексом патогенетичних механізмів, що включають прямий вплив пухлинного процесу, супутню системну запальну відповідь, а також ятрогенні чинники, пов'язані з проведенням специфічної протипухлинної терапії.

Гіперкоагуляційний стан є типовою характеристикою злякисних новоутворень і зумовлений здатністю пухлинних клітин індукувати тромбоутворення шляхом активації системи гемостазу. Реалізація цього процесу відбувається через експресію та секрецію прокоагулянтних факторів, активацію формених елементів крові та ушкодження судинного ендотелію, що призводить до посилення протромботичного потенціалу організму; водночас протипухлинна терапія може додатково поглиблювати ендотеліальну дисфункцію [1 – 6]. Відповідно до шкали Khorana, ризик тромботичних ускладнень у пацієнтів, які отримують амбулаторну хімієтерапію, варіює залежно від локалізації пухлини, причому найвищі показники спостерігаються при раку підшлункової залози та шлунка [2, 9]. Водночас основний внесок у загальний тягар тромбозів, пов'язаних з онкологічними захворюваннями, припадає на поширені злякисні новоутворення, зокрема рак молочної залози, передміхурової залози, колоректальний рак та рак легень, які істотно формують показники загальної захворюваності на

ракасоційований тромбоз [3, 4, 5, 7, 8, 14]. Наразі в Україні кількість досліджень, присвячених проблемі тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), залишається обмеженою, а роботи, що стосуються пацієнтів з онкологічною патологією, мають поодинокий характер і базуються на невеликих вибірках хворих.

Метою дослідження було дослідити локалізацію злоякісного новоутворення, а також вікові та гендерні характеристики пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії, що виникла на тлі онкологічного захворювання.

Обстежено 647 хворих із ТЕЛА, з них 115 у яких гострий тромбоз спостерігався на тлі раку. Під час аналізу локалізації злоякісного процесу з дослідження були виключені пацієнти 3 (2,6 %) з генералізованим метастатичним ураженням, у яких неможливо було достовірно встановити первинне джерело пухлини; таким чином, подальший аналіз проводили лише серед хворих із верифікованою локалізацією онкологічного захворювання. Серед 112 пацієнтів з верифікованим діагнозом ТЕЛА на тлі онкологічного процесу. 60 (53,6 %) пацієнта з ретроспективного аналізу та 51 (45,5 %) пацієнта із проспективного етапу дослідження, які проходили хіміотерапію. У таблиці 5.1 представлена клінічна характеристика хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії на тлі онкологічного процесу.

Таблиця 5.1

Клінічна характеристика хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії на тлі онкологічного процесу

Показник	n = 112
1	2
Вік ($M \pm \sigma$), роки	65,32 \pm 10,78
Чоловіки, n (%) Жінки, n (%)	51 (45,5) 61 (54,5)
Переломи нижніх кінцівок, n (%)	2 (1,8)
Протезування колінного чи стегнового суглобів, n (%)	2 (1,8)

Продовження таблиці 5.1

1	2
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс), n (%)	1 (0,9)
Інфаркт міокарда (до 3 міс), n (%)	4 (3,6)
ВТЕ в анамнезі, n (%)	13 (11,6)
Травма спинного мозку, n (%)	1 (0,9)
Аутоімунні захворювання, n (%)	4 (3,6)
Гемотрансфузія, n (%)	3 (2,7)
Центральний венозний катетер, n (%)	3 (2,7)
Хіміотерапія, n (%)	101 (90,2)
Застійна СН та ДН, n (%)	25 (22,3)
Гормонозамісна терапія, n (%)	2 (1,8)
Інфекції, n (%)	7 (6,3)
Запальні захворювання кишківника, n (%)	1 (0,9)
Паралітичний інсульт, n (%)	1 (0,9)
Тромбоз поверхневих вен, n (%)	17 (15,2)
Тромбофілія, n (%)	1 (0,9)
Ліжковий режим > 3 діб, n (%)	5 (4,5)
Цукровий діабет, n (%)	9 (8,0)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	38 (33,9)
Похилий вік (> 65 років), n (%)	42 (37,5)
Лапароскопічні операції, n (%)	7 (6,3)
Ожиріння, n (%)	27 (24,1)

Продовження таблиці 5.1

1	2
Варикозне розширення вен, n (%)	15 (13,4)
Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, n (%)	19 (17,0)
Ризик розвитку ТЕЛА	
Високий, n (%)	18 (16,1)
Високий проміжний, n (%)	23 (20,5)
Низький проміжний, n (%)	56 (50,0)
Низький, n (%)	15 (13,4)
Шкала PESI	n=94
Клас I, n (%)	6 (6,4)
Клас II, n (%)	11 (11,7)
Клас III, n (%)	27 (28,7)
Клас IV, n (%)	24 (25,5)
Клас V, n (%)	26 (27,7)
Шкала sPESI	n=94
Низький ризик, n (%)	12 (12,8)
Високий ризик, n (%)	82 (87,2)
Ризик у балах	111,59±24,18
Летальність, n (%)	10 (8,9)

Примітки: СН – серцева недостатність; ФП – фібриляція передсердь; ВТЕ – венозна тромбоемболія; ДН – дихальна недостатність.

Відповідно до рекомендацій [3]. всі обстежені хворі під час стаціонарного лікування отримували антикоагулянтну терапію. (Таблиця 5.2) Реперфузійну терапію отримали 24,1 % хворих з високим ризиком ТЕЛА.

Таблиця 5.2

Антикоагуляційна терапія, яку отримували пацієнти з онкоасоційованою тромбоемболією легеневої артерії

Препарат	Кількість	%
Еноксапарин (клексан, фленокс)	85	75,9
Фондапаринукс	4	3,6
Гепарин	3	2,7
Антагоністи вітаміну К (варфарин)	5	4,5
Ривароксабан	40	35,7
Апіксабан	8	7,1
Дабігатран	3	2,7
Едоксабан	5	4,5

Вивчення локалізації пухлини у обстежених хворих з ТЕЛА на тлі онкологічного захворювання дозволило встановити, що найчастіше були уражені молочна залоза в 23 (20,5%) та простата – в 21 (18,8 %), нирки в 17 (15,2 %), кишківник – в 15 (13,4 %), матка та яєчники – у 11 (9,8 %) і легені – в 7 (6,4 %), далі в порядку зменшення частоти зареєстровані пухлини шлунку – в 5 (4,5 %) пацієнтів, онкогематологічне захворювання – у 4 (3,6 %), нервової системи – у 3 (2,97 %), м'яких тканин – в 2 (1,8 %), сечовий міхур 2 (1,9 %), печінки – в 1 (0,9 %), а також у 1 (0,9 %) пацієнта із численними метастазами визначити первинну локалізацію процесу було складно. (Рис. 5.1). Водночас у досліджуваній вибірці не було виявлено хворих на рак підшлункової залози, який вважається одним із найвищих за ризиком розвитку ТЕЛА, що, ймовірно, пов'язано з обмеженою чисельністю спостережень.

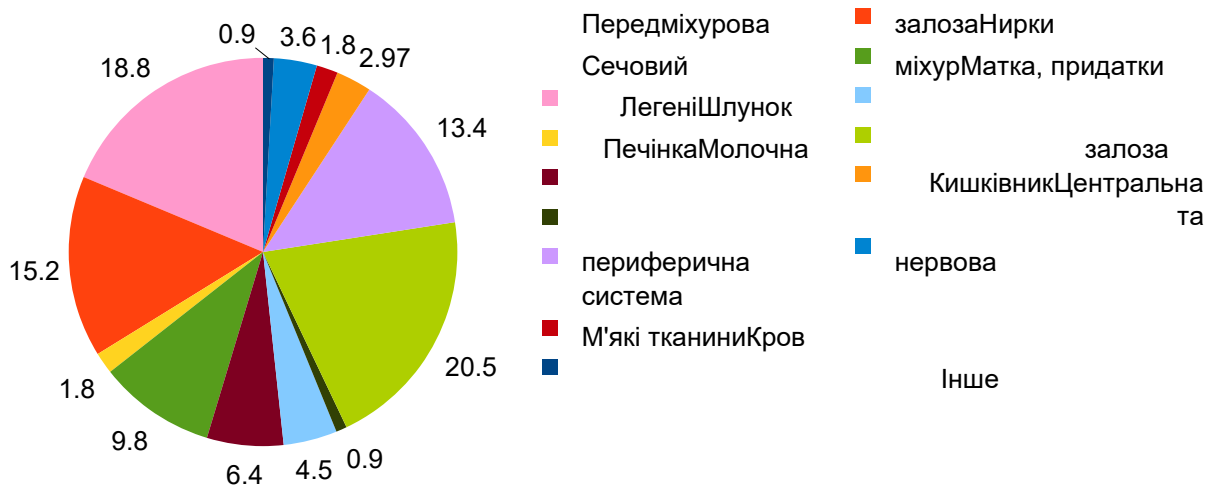


Рис. 5.1 Частота локалізації пухлинного процесу у хворих з ТЕЛА на фоні онкологічного захворювання.

Так як існують гендерно-специфічні локалізації раку ми провели порівняння структури раку між групами чоловіків та жінок – таблиця 5.3

Таблиця 5.3

Локалізація раку у онкологічних пацієнтів з ТЕЛА в залежності від статі.

Локалізація раку	Загальна група n = 112	Чоловіки n = 51 (45,5)	Жінки n = 61 (55,5)	P
1	2	3	4	5
Вік (M ± σ)	65,29 ± 11,01	66,16 ± 12,26	64,39 ± 9,95	0,5495
Передміхурова залоза n%	21(18,8)	21(41,2)		
Нирки n %	17(15,2)	9(17,6)	8(13,1)	0,5056
Сечовий.міхур n%	2(1,8)	1/(2,0)	1(1,6)	0,7056
Матка, придатки n%	11(9,8)		11(18,0)	
Легені n%	7(6,4)	3(5,9)	4(6,6)	0,5996
Шлунок n%	5(4,5)	2(3,9)	3(4,9)	0,5848
Печінка n%	1(0,9)	0	1(1,6)	0,5446

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
Молочна залоза n%	23(20.5)		23(37,7)	
Кишківник n%	15(13,4)	7(13.7)	8(13,1)	0,570
Центральна та периферична нервова системи n%	3(2,97)	3(5.9)	0	0,0884
М'які тканини n%	2(1,8)	2(3.9)	0	0,2051
Онкогематологія n%	4(3,6)	2(3.9)	2(3,3)	0,6204
Інше n%	1(0,9)	1(2,0)	0	0,4554

Наведені у таблиці 5.3 дані демонструють, що ТЕЛА, яка розвивається на тлі онкологічного захворювання, характеризується статевими особливостями. Серед пацієнтів чоловіків з ТЕЛА на тлі раку майже половина мають рак передміхурової залози (41,2 %), рак нирок – 17,6, кишківник – 13,7 %, легені та нервова система по 5,9 %, решта локалізацій становлять менше 5 %.

У жінок з ТЕЛА на тлі онкологічного процесу найпоширеніша локалізація – рак молочної залози 37,7 % , потім матка та яєчники – 18%, нирки – 13,1 %.

Враховуючи, що середній вік пацієнтів з онкологією становить 65 років, з метою уточнення вікової особливості локалізації онкологічного процесу на тлі тромбемболії легеневої артерії хворих було поділено на дві групи: до 60 років та старше 60. Зокрема, серед чоловіків віком до 60 років домінує рак нирки та передміхурової залози (33,3 %), тоді як у жінок цієї вікової групи частіше зустрічаються рак молочної залози та рак матки з придатками (31,3 %). У чоловіків старшого віку провідною локалізацією є рак передміхурової залози (41,0 %), а у жінок – рак молочної залози (41,9 %).

Додатково проведений аналіз локалізації пухлинного процесу відповідно приналежності пацієнта до певної вікової категорії: 40 – 60 років та > 60 років (табл. 5.4).

З метою уточнення вікової особливості локалізації онкологічного процесу на тлі тромбоемболії легеневої артерії хворих було поділено на дві групи: до 60 років та старше 60 (рис 5.2).

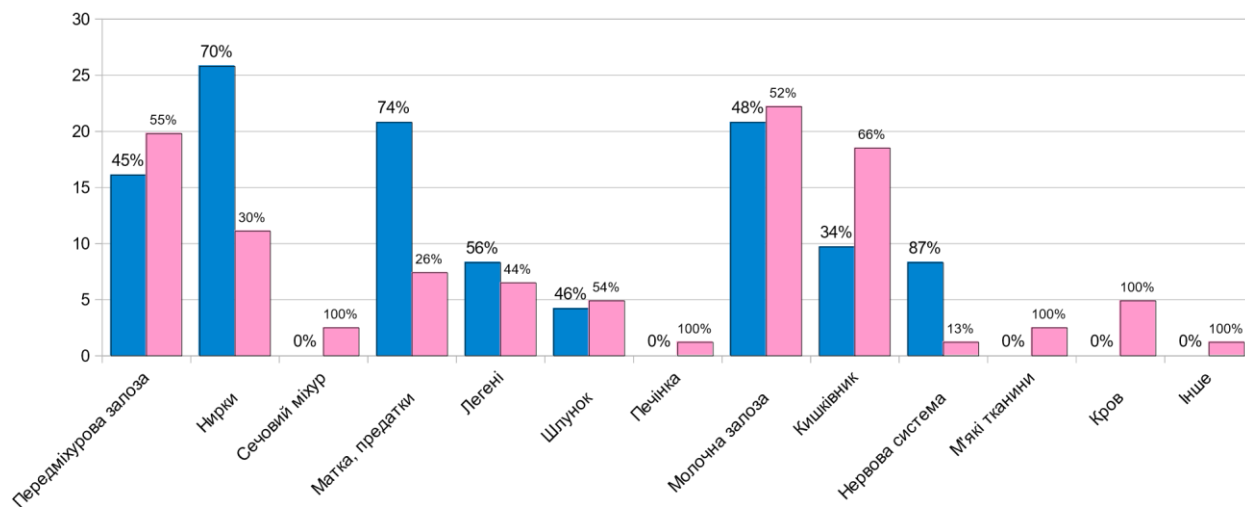


Рис 5.2 Локалізація онкологічного процесу в пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії залежно від віку

Таблиця 5.4

Вікові особливості локалізації онкологічного процесу у хворих з тромбоемолією легеневої артерії

Локалізація раку	Загальна група n = 112	Чоловіки n = 51	Жінки n = 61
1	2	3	4
40-60 років	n=31	n=15	n=16
Передміхурова залоза, %	5(16,1)	5(33,3)	
Нирки, %	8(25,8)	5(33,3)	3(18,8)
Матка, придатки, %	5(20,8)		5(31,3)
Легені, %	2(8,3)	1(6,7)	1(6,3)
Шлунок, %	1(4,2)		1(6,3)
Молочна залоза, %	5(20,8)		5(31,3)
Кишківник	3(9,7)	2(13,3)	1(6,3)
Центральна та периферична нервова система%	2(8,3)	2(25,0)	

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4
більше 60 років	n=81	n=39	n=42
Нирки%	9(11.1)	4(10.3)	5(11.6)
Сеч.міхур%	2(2.5)	1(2.6)	1(2.3)
Матка, придатки%	6(7.4)		6(14,0)
Легені%	5(6.2)	2(5.1)	3(7.0)
Шлунок%	4(4.9)	2(5.1)	2(4.7)
Печінка%	1(1.2)		19(2.3)
Молочна залоза%	18(22.2)		18(41,9)
Кишківник%	15(18.5)	8(20.5)	4(9,3)
Центральна та периферична нервова система%	1(1.2)	1(2.6)	
М'які тканини%	2(2.5)	2(5.1)	
Кров%	4(4.9)	2(5.1)	2(4.7)
Інше%	1(1.2)	1(2.6)	

Середній вік всіх обстежених онкологічних хворих із встановленою локалізацією онкологічного процесу був $(65,29 \pm 11,01)$ років, без достовірних відмінностей у чоловіків – (66.16 ± 12.26) років і жінок – (64.39 ± 9.95) роки.

Перспективним напрямом дослідження було б вивчення можливих відмінностей перебігу тромбоемболії легеневої артерії залежно від локалізації злоякісного новоутворення, однак обмежена чисельність вибірки не дала змоги реалізувати такий аналіз у повному обсязі. У зв'язку з цим було проведено порівняльну оцінку клінічних, лабораторних та інструментальних характеристик у пацієнтів із ТЕЛА для трьох найбільш поширених локалізацій онкологічного процесу.

Зокрема, проаналізовано показники у двох групах:

1. чоловіків із ТЕЛА на тлі раку передміхурової залози та чоловіків із ТЕЛА, асоційованою з онкологічними захворюваннями іншої локалізації;
2. жінок із ТЕЛА у поєднанні з раком молочної залози та жінок із ТЕЛА, пов'язаною з пухлинами іншої локалізації.

Результати порівняльної оцінки клінічних, інструментальних і лабораторних показників наведені в табл. 5.5 і 5.6. Загалом було проаналізовано понад 80 параметрів, однак у таблицях представлено лише ті з них, які характеризували досліджувані групи або продемонстрували статистично значущі відмінності. Дані, подані в табл. 5.5, що відображають особливості перебігу тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів із раком передміхурової залози, засвідчили відсутність істотних розбіжностей щодо поширеності загальновизнаних факторів ризику.

Таблиця 5.5

Порівняльна характеристика пацієнтів-чоловіків із тромбоемболією легеневої артерії і раком передміхурової залози та при інших локалізаціях раку

Показник	Рак простати (n = 21)	Інша локалізація раку (n = 30)	p
1	2	3	4
Вік (M±σ), роки	66,33±11,36	66,50±13,05	0,914458
SpO ₂ , %	86,09±11,84	89,94±4,38	1,000000
ЧСС за 1 хв	86,29±21,06	96,35±16,83	0,073698
САТ, мм рт. ст.	129,41±33,81	118,46±18,43	0,073698
ЛЛА, мм	24,27±3,07	25,70±2,67	0,341787
ПЛА, мм	25,82±3,54	25,82±4,60	0,947645
ЛС, мм	30,27±3,88	31,64±4,95	0,599361
ЛП, мм	41,60±3,34	38,59±5,90	0,070678
ПП, мм	43,93±7,41	39,75±5,99	0,177911
ПШ, мм	31,33±10,18	30,51±8,81	0,596499
КДР ЛШ, мм	49,20±4,69	47,24±5,56	0,097537

Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4
КСР ЛШ, мм	34,40±2,76	31,65±9,87	0,175208
КДО ЛШ, мм	109,10±24,53	104,35±32,11	0,508883
КСО ЛШ, мм	49,52±6,85	45,06±28,25	0,026225
ТЗС ЛШ, мм	10,60±0,97	13,00±10,70	0,792148
ТМШП, мм	11,64±3,17	10,88±1,90	0,759786
Діаметр аорти, мм	36,27±1,74	34,88±3,24	0,174774
Рср ЛА, мм рт. ст.	39,67±15,57	40,06±11,96	0,932324
ФВ ЛШ, %	57,25±5,43	55,64±9,21	0,964627
Еритроцити, · 10 ¹² /л	4,36±0,54	4,25±0,74	0,546285
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	9,23±3,45	8,93±3,81	0,830479
ШОЕ, мл/год	20,09±13,08	22,50±13,40	0,649723
Гемоглобін, г/л	134,67±18,37	125,25±24,86	0,235145
Глюкоза, ммоль/л	7,27±2,48	6,51±0,88	0,449007
ЗХС, ммоль/л	5,72±2,38	5,30±1,21	1,000000
ТГ, ммоль/л	4,15±5,25	1,47±0,67	0,120692
Ддимер, мг/мл	5,62±5,01	6,22±3,26	0,556074
КФКМБ, Од/л	19,48±13,49	18,59±9,28	1,000000

Примітки: SpO₂ – сатурація або насиченість артеріальної 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 – кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка; КСР ЛШ – кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка; КСО ЛШ – кінцевосистолічний об’єм лівого шлуночка; КДО ЛШ – кінцеводіастолічний об’єм лівого шлуночка; ТЗС ЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; Рср ЛА – середній тиск у легеневій артерії; ФВ – фракція викиду; ЗХС – загальний холестерин; ТГ – тригліцериди; КФКМВ – МВфракція креатинфосфокінази.

Дані, наведені в табл. 5.5, які відображають перебіг тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів із раком передміхурової залози, показали відсутність достовірних відмінностей у поширеності загальновідомих факторів ризику. Водночас під час аналізу результатів ехокардіографічного дослідження встановлено, що у чоловіків із ТЕЛА на тлі патології передміхурової залози спостерігалось статистично значуще збільшення кінцево-систолічного об’єму лівого шлуночка ($p = 0,02$). За іншими ехокардіографічними параметрами достовірних відмінностей між групами не виявлено.

Результати порівняльного аналізу особливостей перебігу тромбоемболії легеневої артерії у жінок із раком молочної залози та при злоякісних новоутвореннях іншої локалізації представлені в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Порівняльна характеристика в пацієнтів-жінок із тромбоемболією легеневої артерії і раком молочної залози та при інших локалізаціях раку

Показник	Молочна залоза (n = 23)	Інша локалізація раку (n = 38)	p
1	2	3	4
Вік ($M \pm \sigma$), роки	65,87 \pm 5,31	63,92 \pm 11,61	0,507834

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4
КДО ЛШ, мм	74,93±1,62	102,83±27,11	0,019874
КСО ЛШ, мм	23,70±6,27	41,44±14,57	0,002240
ТЗС ЛШ, мм	8,67±0,82	12,33±11,21	0,026678
ТМШП, мм	9,33±1,00	10,43±1,36	0,035343
Креатинін, мкмоль/л	96,96±24,92	85,26±53,39	0,005283
Ризик ранньої смерті від ТЕЛА*, n (%)			
Високий, n (%)	4 (14,4)	8 (21,1)	0,5004
Високий проміжний, n (%)	8 (34,8)	4 (10,5)	0,0252
Низький проміжний, n (%)	8 (34,8)	20 (52,6)	0,1376
Низький , n (%)	3 (13,0)	6 (15,8)	0,5403
Клас за шкалою PESI	n=19	n=35	
Клас I, n (%)	2 (10,5)	2 (5,7)	0,4412
Клас II, n (%)	2 (10,5)	7 (20,0)	0,3136
Клас III, n (%)	8 (42,1)	14 (40,0)	0,5532
Клас IV, n (%)	4 (21,1)	9 (24,7)	0,4875

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4
Клас V, n (%)	3 (15,8)	3 (8,6)	0,3517
Ризик за шкалою sPESI			
Низький, n (%)	4 (21,1)	6 (17,10,4958	
Високий, n (%)	15 (78,9)	29 (82,9)	
Летальність, n (%)	5 (21,7)	1 (2,6)	0,0248

* За класифікацією тяжкості ТЕЛА та ризику ранньої (госпітальної або протягом 30 діб) смертності на підставі рекомендацій ESC (2019).

КДО ЛШ – кінцеводіастолічний об’єм лівого шлуночка; ТЗС ЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; КСО ЛШ – кінцевосистолічний об’єм лівого шлуночка; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів).

Порівняльна оцінка досліджуваних груп продемонструвала лише помірні відмінності. Так, у жінок із тромбоемболією легеневої артерії на тлі раку молочної залози відзначався вищий рівень креатиніну ($p = 0,005$). Водночас за даними ехокардіографічного обстеження у цієї категорії пацієнток визначалися менші розміри лівих відділів серця, зокрема кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночка становив $(74,93 \pm 1,62)$ мм порівняно з $(102,83 \pm 27,11)$ мм ($p = 0,01$), а кінцевосистолічний об’єм лівого шлуночка – $(23,7 \pm 6,27)$ мм проти $(41,44 \pm 14,57)$ мм відповідно ($p=0,002$). Отримані результати свідчать, що жінки з поєднанням ТЕЛА та раку молочної залози переважно належать до групи високого проміжного

ризиком летального наслідку та характеризуються статистично значущо вищим рівнем смертності. Водночас, зважаючи на обмежену кількість спостережень, наведені дані потребують подальшого підтвердження у ширших дослідженнях.

Висновки

Як видно з наведених даних у хворих з ТЕЛА на тлі раку встановлено:

1. У 19,5 % хворих із тромбоемболією легеневої артерії гострий тромбоз розвивається на тлі онкологічного захворювання.
2. Найчастіше локалізацією раку у хворих з онкопатологією і тромбоемболією легеневої артерії є передміхурова залоза та молочна залоза.
3. У жінок з тромбоемболією легеневої артерії та раком молочної залози спостерігають більшу летальність.

Матеріали розділу опубліковані в науковій праці:

1. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Аскеров Р.Н., Курінна М.В., Харченко Л.В., **Шило Н.Г.** Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т. 19, № 5. С. 361–369. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>.
2. Целуйко В.Й., **Шило Н.Г.**, Романенко О.О. Перебіг тромбоемболії легеневих артерій у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2024. Т. 13, № 1. С. 20–29. DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2024.1.2029>
3. Целуйко В.Й., **Шило Н.Г.** Тромбоемболія легеневих артерій у хворих з онкологічною патологією. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т. 32, № 3. С. 49–58. DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.4958>.

4. Целуйко В.Й., **Шило Н.Г.** Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів як прогностичний фактор у пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії на тлі онкологічного захворювання. *Медицина невідкладних станів*. 2025. Т. 21, №3. С. 263–270. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.3.2025.1868>

5. Целуйко В.Й., **Шило Н.Г.**, Сухова С.М. Антикоагулянтна терапія тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. *Ліки України*. 2022. № 7(263). С. 20–28. DOI: [https://doi.org/10.37987/19979894.2022.7\(263\).271777](https://doi.org/10.37987/19979894.2022.7(263).271777)

РОЗДІЛ 6

ЧИННИКИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ З ТЕЛА НА ТЛІ РАКУ

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної кардіології та онкогематології, оскільки поєднує високу гостроту перебігу та значний рівень ранньої летальності. У пацієнтів з онкологічними захворюваннями ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ), зокрема ТЕЛА, суттєво підвищений внаслідок поєднання протромботичних механізмів, що формуються під впливом самої пухлини, протипухлинного лікування та загальних факторів пацієнта. Згідно із сучасними рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (ESMO), ВТЕ є однією з провідних причин смертності, не пов'язаної з прогресуванням пухлини, серед онкологічних хворих, а її профілактика та лікування потребують індивідуалізованого мультидисциплінарного підходу [1].

Тісний взаємозв'язок між раком та тромбоемболічними ускладненнями давно встановлений і розглядається як двостороння клінічна асоціація: злоякісний процес підвищує ризик тромбозів, а наявність ВТЕ може погіршувати прогноз онкологічних пацієнтів [3, 10]. Частота ТЕЛА у хворих на рак перевищує таку у загальній популяції, а смертність залишається значно вищою навіть за умов сучасної терапії. За даними JAMA Network Open (2025), летальність, пов'язана з ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, зберігає тенденцію до зростання, особливо серед осіб із поширеним або метастатичним процесом [11].

Сучасні дослідження підкреслюють, що перебіг ТЕЛА у онкопацієнтів характеризується більшою частотою ускладнень, погіршенням функціонального стану та високим ризиком як коротко-, так і довгострокової смертності. Реєстрові дані свідчать, що коморбідність та тяжкість загального стану пацієнта суттєво впливають на госпітальну летальність при рак-асоційованій ТЕЛА [9]. Пацієнти з

нерезектабельними або метастатичними пухлинами мають несприятливий прогноз навіть при гемодинамічно стабільному перебігу ТЕЛА, що значною мірою пов'язано з низьким показником performance status [14].

Згідно з рекомендаціями ESC/ERS 2019, ключовими аспектами ведення пацієнтів із гострою ТЕЛА є комплексна стратифікація ризику, оцінка правошлуночкової дисфункції, маркерів запалення та визначення групи подальшого спостереження [8]. У цьому контексті результати вітчизняних досліджень демонструють клінічну значущість показників функції правого шлуночка та рівня С-реактивного білка як прогностичних маркерів перебігу ТЕЛА [2, 4]. Зростає інтерес і до довгострокових наслідків, включно з ризиком формування хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ХТЕЛГ) після епізоду ТЕЛА у онкопацієнтів [5].

Важливим залишається питання валідності різноманітних прогностичних шкал у пацієнтів із рак-асоційованою ТЕЛА, оскільки традиційні інструменти, такі як PESI та sPESI, можуть недооцінювати специфічні ризики цієї категорії хворих. Порівняльний аналіз прогностичних моделей продемонстрував суттєві відмінності їхньої предиктивної цінності у пацієнтів з активним злоякісним процесом [15]. Додаткове ускладнення формує поширеність кардіометаболічних коморбідностей у онкологічних пацієнтів, що також модифікує профіль ризику [12].

Таким чином, ТЕЛА у пацієнтів з онкологічними захворюваннями є складною клінічною проблемою, що характеризується високою частотою ускладнень та значним рівнем смертності й вимагає вдосконалення підходів до діагностики, стратифікації ризику та лікування. Актуальність проблеми визначає необхідність поглибленого аналізу клініко-прогностичних факторів, які формують перебіг ТЕЛА у онкопацієнтів, відповідно до сучасних міжнародних настанов та доказової бази.

Метою дослідження було визначити несприятливі чинники прогнозу у хворих з ТЕЛА на тлі раку.

Було проведено порівняльний аналіз клінічних, інструментальних та лабораторних показників пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) на тлі онкологічного процесу залежно від подальшого перебігу захворювання – позитивної динаміки після лікування чи летального наслідку (табл. 6.1). Усі хворі були розподілені на дві групи: I група – 103 пацієнтів, які вижили, II група – 12 пацієнтів, у яких перебіг ТЕЛА завершився смертю.

Отримані дані показали, що пацієнти, які померли, статистично значуще частіше були старшого віку ($p < 0,027$), мали вищу частоту попередніх госпіталізацій з приводу серцевої недостатності та фібриляції передсердь ($p < 0,0002$), а також більшу поширеність серцевої недостатності на момент госпіталізації ($p < 0,101$). Крім того, серед померлих частіше відзначали епізоди тривалого (>3 діб) ліжкового режиму в анамнезі ($p < 0,0001$) та більшу частку пацієнтів високого ризику ($p < 0,027$).

Водночас достовірних відмінностей щодо частоти та виразності інших факторів ризику між групами не встановлено.

Таблиця 6.1

Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів.

	n = 115	n = 103	n = 12	p
1	2	3	4	5
Вік, років ($M \pm \sigma$)	65,32±10,78	64,61±11,75	69,33±10,39	0,353
Стать n (%)	62/53 (53,9/46,1)	54/49 (52,4/47,6)	8/4 (66,7/33,3)	0,349
Переломи нижніх кінцівок n (%)	1 (0,87)	1 (0,97)	0	0,896
Протезування колінного чи стегнового суглобів n (%)	1 (0,87)	1 (0,97)	0	0,896

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
Шпиталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.) n (%)	17 (14,8)	10 (9,7)	7 (58,3)	0,0002
ІМ (до 3 міс.) n (%)	3 (2,6)	2 (1,9)	1(8,3)	0,284
ВТЕ в анамнезі n (%)	16 (13,9)	14 (13,6)	2(16,7)	0,523
Травма спинного мозку n (%)	0	0	0	0
Аутоімунні захворювання n (%)	0	0	0	0
Гемотрансфузія n (%)	3 (2,6)	3 (2,9)	0	0,716
ЦВК n (%)	4 (3,5)	4 (3,9)	0	0,640
Хіміотерапія n (%)	28 (24,3)	26 (25,2)	2 (16,7)	0,401
Застійна СН (%)	19 (16,5)	19 (18,4)	0	0,101
Гормонозамісна терапія n (%)	3 (2,6)	3 (2,9)	0	0,716
Інфекції n (%)	15(13,0)	13(12,6)	2(16,7)	0,485
Запальні захворювання кишківника n (%)	3 (2,6)	3 (2,9)	0	0,716
Паралітичний інсульт n(%)	2 (1,7)	2 (1,9)	0	0,801
Тромбоз поверхневих вен n (%)	21 (18,3)	17 (16,5)	4 (33,3)	0,150
Тромбофілія n (%)	1 (0,87)	1 (0,97)	0	0,896
Ліжковий режим >3 діб n (%)	15 (7,8)	7 (6,8)	8 (66,7)	0,0001
ЦД n (%)	20 (17,4)	18 (17,5)	2 (16,7)	0,653
АГ n (%)	73 (63,5)	62 (60,2)	11 (91,7)	0,027
Похилий вік n (%)	72 (62,6)	63 (61,2)	9 (75,0)	0,272
Лапароскопічні операції n (%)	11 (9,6)	11 (10,7)	0	0,319
Ожиріння n (%)	22 (19,1)	18 (17,5)	4 (33,3)	0,172
Варикозне розширення вен n (%)	25 (21,7)	25 (24,3)	0	0,044

Продовження таблиці 6.1

Тромбози вен нижніх кінцівок n (%)	28 (24,3)	24 (23,3)	4 (33,3)	0,326
Групи ризику, n (%)				
□ Високий ризик	19 (16,5)	14 (13,6)	5 (41,7)	0,027
□ Високий проміжний ризик	20 (17,4)	17 (16,5)	3 (25,0)	0,347
□ Низький проміжний ризик	61 (53,0)	59 (57,3)	2 (16,7)	0,008
□ Низький ризик	15 (13,0)	13 (12,6)	2 (16,7)	0,485

Примітки: ІМ-інфаркт міокарду, ВТЕ – венозна тромбоемболія; ЦВК – центральний венозний катетер; СН – серцева недостатність, ДН – дихальна недостатність, АГ – артеріальна гіпертензія, ЦД – цукровий діабет, 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).

Аналіз розподілу локалізацій злоякісних новоутворень (рис. 6.1, рис. 6.2) показав, що серед пацієнтів з онкологічною патологією та ТЕЛА, у яких настав летальний наслідок, найчастіше діагностували рак молочної залози (50 %) та передміхурової залози (20 %). Водночас така структура може відображати загальну поширеність цих типів пухлин у популяції онкохворих. Локалізації, такі як рак матки і яєчників, шлунка та пухлини нервової системи, мали однаковий внесок у летальність – по 10% кожна. Інші варіанти онкопатології статистично значущого впливу на смертність у дослідженій когорті не продемонстрували.

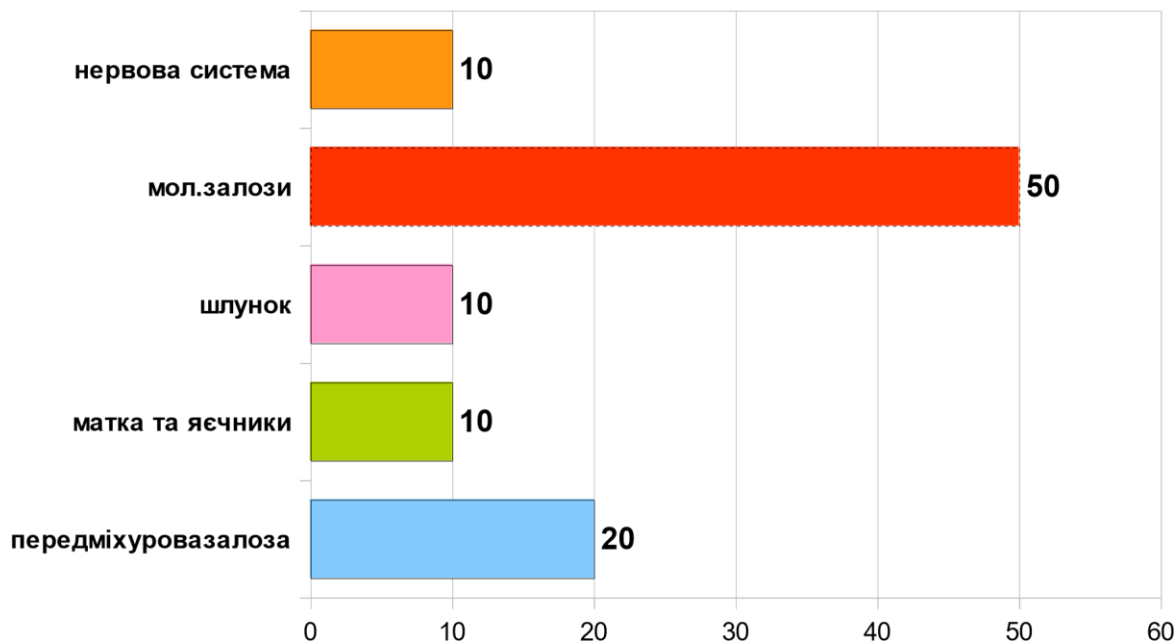


Рис. 6.1 Локалізація раку в групі померлих

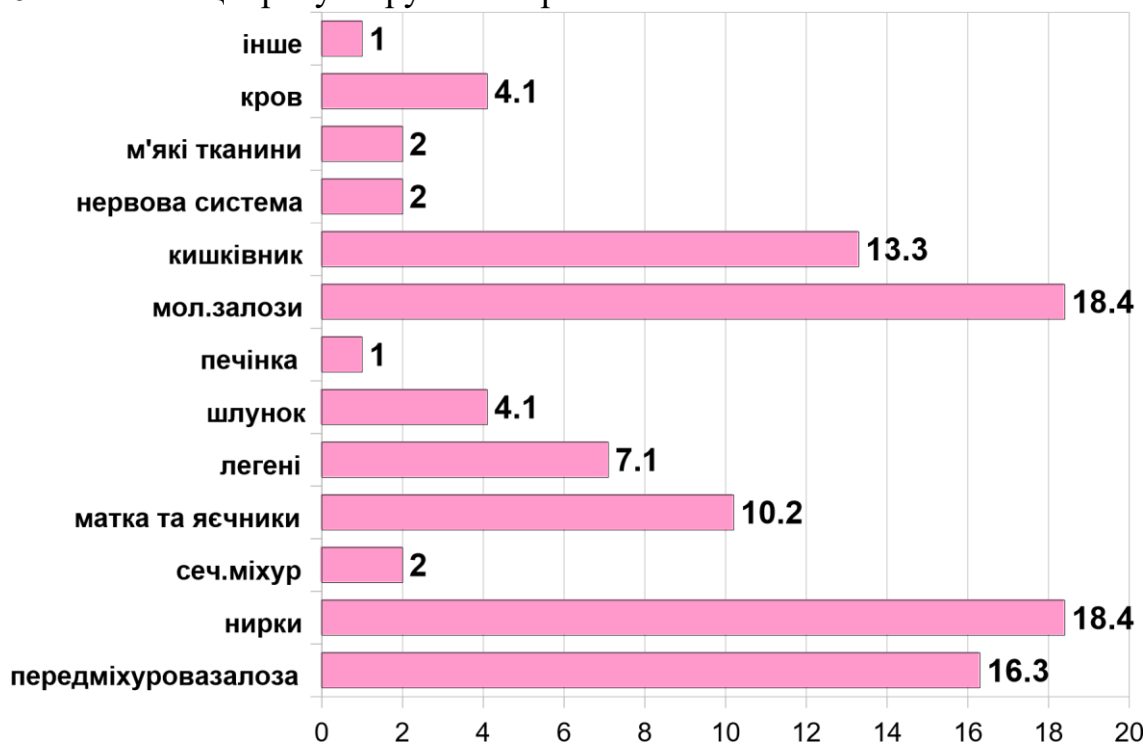


Рис. 6.2 Локалізація раку в групі без летальності.

Під час проведення уніваріантного логістичного аналізу встановлено, що серцева недостатність (СН) у пацієнтів із ТЕЛА на тлі онкологічного процесу була асоційована зі значним підвищенням ризику летального наслідку ($p < 0,030$). Крім того, зниження систолічного артеріального тиску супроводжувалося достовірним

збільшенням імовірності смерті ($p < 0,007$). Показники віку – як у вигляді кількісної змінної, так і у категоріальній формі («похилий вік») – а також частота серцевих скорочень демонстрували тенденцію до зв'язку з летальністю, однак статистичної значущості не досягли.

Такі чинники, як ураження нервової системи, пухлина молочної залози, ожиріння та стать, не показали достовірного впливу на ризик смерті, що, ймовірно, може бути пов'язано з обмеженою чисельністю пацієнтів у відповідних підгрупах залежно від локалізації онкопроцесу (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Фактори, що впливають на летальність у хворих з ТЕЛА на тлі онкологічного процесу

Залежна складова: летальність				
Уніваріативний логістичний аналіз ($\chi^2 = 36,001$; $P < 0,0001$)				
AUC=0,965 (0,895-0,994)				
Показники	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
Нервова система	3,190	24,298	0,387 - 1525,474	0,131
Молочна залози	-0,342	0,711	0,036 - 13,893	0,822
_СН_та_ДН	3,561	35,201	1,409 - 879,320	0,030
Ожиріння	2,169	8,749	0,477 - 160,248	0,144
САТ	-0,091	0,913	0,855 - 0,975	0,007
ЧСС	0,052	1,053	0,988 - 1,121	0,108
Похилий_вік	5,593	268,63	0,360 - 201,049	0,097
Стать	-0,321	0,725	0,041- 12,804	0,827
Вік	-0,203	0,816	0,650 - 1,024	0,079

Примітки: СН – серцева недостатність, ДН – дихальна недостатність, САТ – систолічний артеріальний тиск, ЧСС-частота серцевих скорочень.

Висновки

1. Чинниками, що пов'язані з госпітальною летальністю у хворих ТЕЛА на тлі онкологічного процесу є наявність серцевої та дихальної недостатності ($p = 0,030$) та зниження систолічного артеріального тиску при госпіталізації ($p = 0,007$)

2. Достовірного впливу локалізації злоякісного процесу на ризик госпітальної смерті при ТЕЛА не виявлено, але ці данні слід перевірити на більшій вибірці пацієнтів.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У межах даної дисертаційної роботи було проведено комплексне клінічне дослідження, спрямоване на оцінку перебігу, прогностичних чинників та клінічних наслідків тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів на тлі онкологічного захворювання, що відповідає сучасним науковим підходам до вивчення онкоасоційованої ТЕЛА [1 – 3].

Дослідження ґрунтувалося на аналізі послідовної вибірки пацієнтів із підтвердженим діагнозом гострої ТЕЛА, які перебували на стаціонарному лікуванні у спеціалізованому кардіологічному стаціонарі. Подібний дизайн широко використовується у великих реєстрових і когортних дослідженнях, присвячених вивченню прогнозу ТЕЛА в реальній клінічній практиці [4 – 6].

Загалом було проаналізовано 647 історій хвороби, що забезпечило достатню статистичну потужність для оцінки клінічних і прогностичних чинників. Частка пацієнтів, у яких тромбоемболія легеневої артерії розвивалася на тлі злоякісного новоутворення, у нашому дослідженні становила 18,6 %, що узгоджується з результатами великих популяційних досліджень та міжнародних реєстрів реальної клінічної практики. Зокрема, за даними реєстру RIETE Registry, частка онкологічних пацієнтів серед хворих на ТЕЛА коливається в межах 17 – 22 %, тоді як у глобальному реєстрі GARFIELD-VTE Registry цей показник становить близько 20 %. Аналогічні результати отримано у спеціалізованому дослідженні TESEO Study, а також у великих популяційних когортних проектах, зокрема Scandinavian Thrombosis and Cancer Study, де частота онкопатології серед пацієнтів із ТЕЛА становить 15 – 25 %. [7 – 9]. Така відповідність підтверджує обґрунтованість вибірки досліджуваної когорти та клінічну значимість отриманих результатів.

У ході роботи було виконано детальний аналіз клініко-анамнестичних характеристик, включно з оцінкою факторів ризику венозних тромбоемболічних ускладнень, клінічних проявів ТЕЛА та супутньої серцево-судинної патології.

Такий підхід відповідає рекомендаціям Європейського товариства кардіологів щодо комплексної оцінки пацієнтів із ТЕЛА [10, 11].

Особливу увагу приділено кардіогемодинамічним показникам, зокрема оцінці правошлуночкової функції та легеневої гіпертензії за даними ехокардіографії, що є ключовими прогностичними маркерами перебігу ТЕЛА і широко використовуються у клінічних дослідженнях [10 – 12].

Окрему увагу приділено лабораторним показникам, які відображають системне запалення, активацію системи гемостазу та міокардіальний стрес. Зокрема, було вивчено прогностичне значення показників загального аналізу крові, нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, а також серцевих біомаркерів, що відповідає сучасним уявленням про роль запалення та імунної активації у патогенезі ТЕЛА [13 – 15].

Для стратифікації ризику застосовувалися стандартизовані клінічні шкали PESI та sPESI, з подальшою оцінкою їх прогностичної цінності у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Необхідність такої оцінки підкреслюється в роботах, що демонструють обмежену інформативність стандартних шкал у онкологічній популяції [16 – 18].

Статистичний аналіз включав уні- та мультиваріативне моделювання, а також ROC-аналіз для визначення незалежних предикторів несприятливого перебігу та госпітальної летальності, що відповідає методології провідних клінічних досліджень у галузі тромбоемболії легеневої артерії [6, 19, 20]. Отримані нами результати ROC-аналізу дозволили уточнити порогові значення ключових прогностичних показників саме для онкологічних пацієнтів із ТЕЛА.

Зокрема, встановлено, що ризик госпітальної смерті достовірно зростає при:

- систолічному артеріальному тиску ≤ 105 мм рт. ст.,
- сатурації киснем ≤ 87 %,
- тиску в легеневій артерії > 48 мм рт. ст., □ лейкоцитозі $> 9,8 \times 10^9$ /л.

Незалежними предикторами госпітальної смерті у хворих із тромбоемболією легеневої артерії на тлі онкологічної патології в нашому дослідженні були артеріальна гіпотензія при надходженні ($p = 0,0005$), зниження сатурації киснем ($p = 0,0001$), підвищений тиск у легеневій артерії ($p = 0,0007$), лейкоцитоз ($p \leq 0,0001$) та наявність фібриляції передсердь ($p \leq 0,0001$).

Отримані результати узгоджуються з даними великих реєстрових і популяційних досліджень, у яких гемодинамічна нестабільність, гіпоксемія та ознаки правошлуночної перевантаженості розглядаються як ключові детермінанти несприятливого перебігу ТЕЛА та ранньої смертності. Зокрема, у реєстрі RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica) та GARFIELD-VTE Registry показано, що артеріальна гіпотензія, виражена гіпоксемія і підвищений тиск у легеневій артерії асоціюються зі значущим зростанням госпітальної летальності, у тому числі в онкологічній популяції [61, 75, 99]. Аналогічні положення відображені в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC), де зазначено, що ці показники є маркерами високого ризику несприятливого перебігу ТЕЛА незалежно від етіології захворювання [3, 87]. Важливу роль у формуванні несприятливого прогнозу відіграє системне запалення, що підтверджується результатами досліджень, присвячених аналізу загальноклінічних і похідних гематологічних показників. У низці робіт, зокрема в аналізах, виконаних у межах Scandinavian Thrombosis and Cancer Study, а також у клінічних дослідженнях із вивченням нейтрофільнолімфоцитарного співвідношення, показано, що лейкоцитоз та підвищення маркерів запальної відповіді асоціюються з тяжчим перебігом ТЕЛА та зростанням ризику летального наслідку у хворих із супутньою онкопатологією [20, 21, 25, 75, 87]. Наявність фібриляції передсердь у пацієнтів з ТЕЛА на тлі злоякісного процесу розглядається як маркер кардіальної коморбідності та додаткового гемодинамічного навантаження. За даними реєстрів RIETE, GARFIELD-VTE та спеціалізованих когортних аналізів, фібриляція передсердь асоціюється з підвищеною госпітальною

та віддаленою смертністю, що пояснюється поєднанням порушень серцевого ритму, зниження резервів серцевосудинної системи та ускладненням антикоагулянтної терапії [61, 75, 99, 116].

У нашому дослідженні результати свідчать, що наявність злоякісного новоутворення виступає клінічно значущим чинником, який істотно модифікує перебіг тромбоемболії легеневої артерії та її прогностичні характеристики. У пацієнтів з онкоасоційованою ТЕЛА відзначається більш складний профіль факторів ризику, вищий рівень клінічної тяжкості та несприятливіші прогностичні параметри, що має безпосереднє значення для кардіологічної оцінки ризику й вибору тактики ведення таких хворих.

Важливим клінічним аспектом є те, що пацієнти з онкологічними захворюваннями були достовірно старшими ($65,1 \pm 11,7$ проти $60,3 \pm 14,6$ року; $p = 0,001$) і частіше належали до категорії похилого віку ($62,6\%$ проти $50,8\%$; $p = 0,021$). Поєднання злоякісного процесу та вікових змін серцево-судинної системи формує обмежений резерв компенсації, що частково пояснює більш тяжкий перебіг ТЕЛА навіть за відсутності масивного тромботичного ураження.

Особливістю онкоасоційованої ТЕЛА в нашому дослідженні була менша поширеність класичних тромботичних факторів ризику, зокрема венозних тромбоемболій в анамнезі ($13,9\%$ проти $24,6\%$; $p = 0,018$; OR 0,49). Це підкреслює, що у даній категорії хворих ТЕЛА часто розвивається не за класичним сценарієм рецидивуючого тромбозу, а внаслідок специфічних патофізіологічних механізмів, зумовлених онкопроцесом, що має бути враховано при оцінці ризику.

Натомість фактори, характерні саме для онкологічної популяції, мали виражений вплив на перебіг ТЕЛА. Так, центральні венозні катетери реєструвалися виключно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями ($3,5\%$; $p = 0,0003$), що супроводжувалося багаторазовим зростанням тромботичного ризику. З позицій кардіологічного консилиуму це підтверджує необхідність активного кардіоваскулярного моніторингу пацієнтів з ЦВК та підозрою на ТЕЛА.

Ключовим результатом дослідження, що має безпосередню клінічну значущість для кардіології, є достовірно вища категорія ризику за шкалами PESI та sPESI у пацієнтів з раком. За шкалою PESI пацієнти з онкологічними захворюваннями значно частіше належали до класів III – V (70,6 % проти 36,2 %; $p < 0,01$), тоді як за шкалою sPESI високий ризик визначався у 94,6 % онкологічних хворих проти 59,1 % у неонкологічній групі ($p < 0,00001$). Середній бал sPESI також був достовірно вищим ($98,6 \pm 33,1$ проти $80,2 \pm 38,6$; $p < 0,00001$).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що у пацієнтів з онкоасоційованою тромбоемболією легеневої артерії несприятливий перебіг захворювання формується під впливом поєднання гемодинамічних порушень, гіпоксемії, правошлуночкової перевантаженості, вікових чинників та супутньої кардіальної коморбідності. Подібна мультифакторна модель прогнозу описана в міжнародних когортних і реєстрових дослідженнях, зокрема RIETE Registry та GARFIELD-VTE Registry, де показано, що саме поєднання гемодинамічної нестабільності, порушень оксигенації та супутніх серцево-судинних захворювань визначає підвищений ризик ранньої та віддаленої смертності у хворих з онкопатологією [61, 75, 99].

Водночас отримані нами дані вказують на провідну роль системного запалення як інтегрального патофізіологічного механізму, що поєднує онкологічний процес з активацією системи гемостазу, імунною дисрегуляцією та порушенням серцево-легеневої взаємодії. Ці положення узгоджуються з результатами великих популяційних когортних досліджень, зокрема Scandinavian Thrombosis and Cancer Study, у яких доведено, що хронічне запалення та активація клітин вродженого імунітету є ключовими детермінантами тяжчого перебігу та гіршого прогнозу венозних тромбоемболій у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями [71, 75, 116].

Отримані в даній роботі результати розширюють сучасні уявлення про роль системного запалення у формуванні клінічного перебігу та прогнозу ТЕЛА в

онкологічній популяції. У сучасних міжнародних дослідженнях показано, що активація нейтрофілів, дисфункція клітинного імунітету та персистуюче запалення сприяють не лише тромбоутворенню, але й поглибленню легеневої судинної дисфункції та правошлуночкової перевантаженості [13 – 15, 71, 80].

У нашому дослідженні підвищення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення понад порогове значення 3 асоціювалося з достовірно вищою частотою високих класів за шкалами PESI та sPESI, а також зі зростанням госпітальної летальності (6,9 % проти 2,6 %; $p = 0,049$). Аналогічні результати, отримані в міжнародних когортних аналізах і клінічних дослідженнях, де НЛС розглядається як незалежний прогностичний маркер несприятливого перебігу ТЕЛА, зокрема у пацієнтів з коморбідними станами та онкопатологією [20, 25, 87].

Виявлений у нашій роботі зв'язок між підвищеним НЛС та зниженням сатурації киснем підтверджує роль системного запалення у поглибленні порушень легеневої перфузії. За результатами ROC-аналізу порогове значення НЛС $> 2,7$ асоціювалося зі зниженням SpO_2 з високою чутливістю (90 %), що узгоджується з даними реєстрових досліджень, у яких маркери запальної відповіді пов'язуються з тяжчою гіпоксемією та вищим ризиком ускладнень при ТЕЛА [21, 25, 61].

З кардіологічної точки зору принципово важливим є встановлений зв'язок НЛС з легеневою гіпертензією та структурно-функціональними змінами серця. У нашому дослідженні підвищення НЛС супроводжувалося достовірним зростанням середнього тиску в легеневій артерії ($p = 0,02$), дилатацією правих і лівих відділів серця та зниженням фракції викиду лівого шлуночка. Подібні взаємозв'язки описані в міжнародних когортних дослідженнях і відображені в рекомендаціях ESC, де системне запалення розглядається як чинник, що потенціює правошлуночкову перевантаженість та міокардіальну дисфункцію при ТЕЛА [10 – 12, 61, 87].

Таким чином, результати проведеного аналізу підтверджують суттєву роль системного запалення та нейтрофільної активації у формуванні несприятливого перебігу тромбоемболії легеневої артерії, що узгоджується з даними попередніх клінічних, когортних і реєстрових досліджень [10 – 12, 61, 116]. Водночас отримані результати доповнюють наявні міжнародні дані, демонструючи тісний зв'язок нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення з показниками легеневої гіпертензії, структурно-функціональними змінами серця та шкалами стратифікації ризику саме у пацієнтів з онкоасоційованою тромбоемболією легеневої артерії [61, 87, 116].

З огляду на виявлену прогностичну значущість запальних маркерів і підтверджену гетерогенність клінічного перебігу ТЕЛА в онкологічній популяції, доцільним є подальший детальний аналіз клінічних особливостей захворювання у хворих із злоякісними новоутвореннями. У цьому контексті особливого значення набуває вивчення впливу локалізації пухлинного процесу, статево-вікових характеристик пацієнтів та пов'язаних із ними клінічних чинників на тяжкість перебігу і прогноз тромбоемболії легеневої артерії. (поставити крапку) Результати аналізу в нашому дослідженні підтверджують, що локалізація злоякісного новоутворення є одним із провідних чинників клінічного перебігу та прогнозу тромбоемболії легеневої артерії. У структурі рак асоційованої ТЕЛА переважали пухлини молочної залози (21,9 %) та передміхурової залози (17,1 %), що узгоджується з даними великих популяційних і реєстрових досліджень, у яких саме ці нозології роблять суттєвий внесок у загальний тягар венозних тромбоемболічних ускладнень через високу поширеність у популяції [3, 4, 7, 8, 14].

На відміну від пухлин підшлункової залози чи шлунка, які традиційно асоціюються з максимальним індивідуальним тромботичним ризиком за шкалою Khorana, рак молочної та передміхурової залоз характеризується помірнішим індивідуальним ризиком, але значно більшим внеском у загальну кількість випадків онкоасоційованої ТЕЛА. Подібні закономірності описані у міжнародних когортних

дослідженнях і реєстрах реальної клінічної практики, зокрема RIETE та GARFIELD-VTE, де підкреслюється різниця між відносним тромботичним ризиком та епідеміологічною значущістю локалізації пухлини [61, 75, 99].

Одним із ключових результатів проведеного дослідження стало виявлення чітких статево-вікових відмінностей у структурі онкологічної патології серед пацієнтів із ТЕЛА. Так, у чоловіків старших вікових груп домінував рак передміхурової залози, тоді як у жінок – рак молочної залози, що відповідає загальноєвропейським онкоепідеміологічним тенденціям і підтверджує репрезентативність сформованої вибірки [3, 7, 116]. З клінічної точки зору це має принципове значення, оскільки поєднання похилого віку, онкологічного процесу та серцево-судинної коморбідності формує обмежений резерв компенсації при гострому тромбоемболічному ураженні легеневого русла.

Порівняльний аналіз перебігу ТЕЛА залежно від локалізації пухлини продемонстрував, що у чоловіків із раком передміхурової залози істотних відмінностей у більшості клінічних і лабораторних показників не виявлено. Водночас статистично значуще збільшення кінцево-систолічного об'єму лівого шлуночка ($p = 0,02$) може свідчити про приховану міокардіальну дисфункцію або хронічне перевантаження серця, що потенційно підвищує вразливість до гемодинамічних ускладнень при ТЕЛА. Подібні спостереження наведені у кардіоонкологічних дослідженнях, де наголошується на кумулятивному впливі віку, андрогенно-деприваційної терапії та супутньої серцево-судинної патології [10 – 12, 61].

Значної уваги заслуговують результати, отримані у жінок із тромбоемболією легеневої артерії на тлі раку молочної залози. У цій групі встановлено достовірно вищу летальність (21,7 % проти 2,6 %; $p = 0,0248$) порівняно з пацієнтками з іншими локалізаціями пухлин. Водночас ехокардіографічно у цих хворих визначалися менші розміри лівих камер серця, що може відображати як конституціональні особливості, так і наслідки кардіотоксичного впливу протипухлинної терапії.

Аналогічні результати наведені в міжнародних дослідженнях, де рак молочної залози розглядається як модель поєднання онкологічного процесу, тривалої системної терапії та підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень, що обтяжують перебіг ТЕЛА [10, 61, 87, 116].

Слід зауважити, що відсутність у досліджуваній вибірці пацієнтів із раком підшлункової залози, який традиційно асоціюється з найвищим ризиком ВТЕ, імовірно пов'язана з обмеженою чисельністю спостережень та особливостями маршрутизації таких хворих. Цей факт не знижує значущості отриманих результатів, але вказує на необхідність обережної інтерпретації та подальших мультицентрових досліджень [2, 9, 11].

Результати, наведені в розділі узгоджуються з положенням, що локалізація злоякісного новоутворення є важливим чинником, що змінює клінічний перебіг та прогнозу ТЕЛА, реалізуючи свій вплив через поєднання вікових особливостей, статевих характеристик, типу протипухлинної терапії та вихідного стану серцевосудинної системи. Отримані дані доповнюють результати міжнародних когортних і реєстрових досліджень та мають практичне значення для кардіологічної стратифікації ризику й вибору тактики ведення пацієнтів з онкоасоційованою тромбоемболією легеневої артерії [3, 61, 75, 99, 116].

Результати попереднього розділу продемонстрували, що локалізація злоякісного новоутворення та пов'язані з нею клінічні особливості істотно впливають на перебіг і прогноз тромбоемболії легеневої артерії у онкологічних пацієнтів. Водночас виявлена гетерогенність клінічних результатів навіть у межах однорідних онкологічних підгруп свідчить про мультифакторний характер несприятливого прогнозу та неможливість його пояснення лише типом пухлинного процесу.

У цьому контексті логічним є подальший аналіз сукупності клінічних, гемодинамічних та анамнестичних чинників, які безпосередньо асоціюються з летальними наслідками у пацієнтів із ТЕЛА на тлі онкологічної патології. Саме

верифікації незалежних предикторів несприятливого перебігу та оцінці їхнього внеску у формування госпітальної смертності розглядається в наступному розділі, що має ключове значення для стратифікації ризику та оптимізації кардіологічного ведення цієї складної категорії хворих.

Отримані в дослідженні результати переконливо свідчать, що несприятливий прогноз у пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії на тлі онкологічного процесу формується під впливом сукупності клінічних, гемодинамічних та анамнестичних чинників, які відображають як тяжкість гострого епізоду ТЕЛА, так і вихідне функціональне виснаження серцевосудинної системи. Такий мультифакторний характер летальності узгоджується з даними великих реєстрових і когортних досліджень, у яких показано, що онкопатологія посилює негативний вплив традиційних прогностичних факторів ТЕЛА [61, 75, 99, 116].

У межах проведеного аналізу встановлено, що пацієнти з летальним наслідком достовірно частіше мали клінічні ознаки серцевої недостатності. Зокрема, серцева недостатність при надходженні реєструвалася у 70,0 % померлих порівняно з 20,4 % серед тих, хто вижив ($p = 0,0032$), а уніваріативний логістичний аналіз підтвердив її незалежний прогностичний вплив ($OR = 35,2$; 95 % ДІ 1,41 – 879,32; $p = 0,030$). Подібні результати наведені в аналізах реєстру RIETE та Scandinavian Thrombosis and Cancer Study, де серцева недостатність розглядається як один із найпотужніших предикторів ранньої смертності при ТЕЛА, особливо в онкологічній популяції [61, 116].

Важливу роль у формуванні несприятливого прогнозу відігравали показники системної гемодинаміки. Зниження систолічного артеріального тиску асоціювалося зі статистично значущим зростанням ризику госпітальної смерті ($OR = 0,91$; 95 % ДІ 0,86–0,98; $p = 0,007$), що узгоджується з положеннями рекомендацій Європейського товариства кардіологів та результатами міжнародних реєстрів, у яких гемодинамічна нестабільність визначається як ключовий маркер високого ризику при ТЕЛА незалежно від етіології захворювання [3, 10, 87].

Окремої уваги заслуговує вплив вікових чинників. У нашому дослідженні частка осіб похилого віку серед пацієнтів із летальним наслідком була достовірно вищою (80,0 % проти 42,9 %; $p = 0,0269$). Подібні вікові закономірності описані в аналізах GARFIELD-VTE та RIETE, де вік розглядається як інтегральний маркер зниженого кардіопульмонального резерву та підвищеної вразливості до гострої правошлуночкової перевантаженості [75, 99].

Суттєвий внесок у несприятливий прогноз зробили чинники, що відображають загальний функціональний стан пацієнтів. Так, тривалий ліжковий режим понад 3 доби відзначався у 80,0 % померлих порівняно з 7,1 % у групі виживших ($p < 0,0001$). У міжнародних когортних дослідженнях іммобілізація розглядається як маркер важкого соматичного стану, що поєднує гіперкоагуляцію, системне запалення та зниження адаптаційних можливостей серцево-судинної системи [61, 75].

Аналіз стратифікації ризику продемонстрував, що пацієнти з летальним наслідком значно частіше належали до категорії високого ризику (50,0 % проти 13,3 %; $p = 0,0111$), тоді як низький або проміжний ризик достовірно переважав у групі виживших. Це відповідає результатам великих реєстрових досліджень, у яких підкреслюється збереження прогностичної цінності інтегрованих клінічних моделей навіть у пацієнтів з онкологічною коморбідністю [10, 61, 87].

Водночас класичні фактори ризику венозних тромбоемболій, зокрема наявність ВТЕ в анамнезі, ожиріння, артеріальна гіпертензія чи цукровий діабет, у нашому дослідженні не продемонстрували достовірного зв'язку з госпітальною летальністю. Подібні спостереження наведені в реєстрах RIETE та TESEO, де показано, що при онкоасоційованій ТЕЛА провідне значення мають не традиційні тромботичні фактори, а показники гострої кардіореспіраторної декомпенсації [61, 99, 116].

Висока прогностична цінність виявлених чинників підтверджується результатами універсального логістичного аналізу: площа під кривою становила

AUC = 0,965 (95 % ДІ 0,895 – 0,994), що свідчить про відмінну дискримінаційну здатність моделі. Подібні значення AUC наводяться в сучасних роботах, присвячених багатofакторним моделям прогнозування перебігу ТЕЛА в онкологічній популяції [61, 75, 87].

Таким чином, результати розділу 6 узгоджуються з даними міжнародних клінічних, когортних і реєстрових досліджень та підтверджують, що госпітальна летальність при тромбоемболії легеневої артерії на тлі злоякісного процесу визначається передусім поєднанням серцевої недостатності, гемодинамічної нестабільності, іммобілізації та вікових чинників. Отримані дані мають безпосереднє практичне значення для кардіологічної стратифікації ризику й оптимізації ведення пацієнтів з онкоасоційованою ТЕЛА [3, 10, 61, 75, 99, 116]. Сукупність отриманих даних свідчить, що результати виконаного дослідження комплексно доповнюють сучасні уявлення про клінічний перебіг, патофізіологічні механізми та прогностичні детермінанти тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями. Показано, що онкологічна патологія істотно модифікує перебіг ТЕЛА, зумовлюючи поєднання високого тромботичного потенціалу, системного запалення, гемодинамічної нестабільності та обмежених компенсаторних можливостей серцево-судинної системи. Отримані дані підтверджують провідну роль гемодинамічних порушень, гіпоксемії, правошлуночкової перевантаженості, вікових характеристик і кардіальної коморбідності у формуванні несприятливого прогнозу, а також демонструють додаткову прогностичну значущість маркерів системного запалення, зокрема нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення. Встановлені незалежні предиктори госпітальної смертності та визначені порогові значення ключових клініколабораторних показників мають безпосереднє практичне значення для кардіологічної стратифікації ризику, оптимізації моніторингу та персоналізації ведення пацієнтів з онкоасоційованою ТЕЛА. У сукупності це підкреслює необхідність мультидисциплінарного, але водночас кардіоцентричного підходу до

оцінки ризику та лікування даної категорії хворих і створює підґрунтя для подальшого впровадження індивідуалізованих прогностичних моделей у клінічну практику.

ВИСНОВКИ

1. В дисертаційній роботі вирішене актуальне питання- підтвердження ефективності ведення хворих з тромбоемболією легеневої артерії та злоякісними новоутвореннями на підставі уточнення чинників, що впливають на ризик розвитку, тяжкість клінічних проявів, найближчий та відтермінований прогноз.
2. За результатами ретроспективного аналізу встановлено: у 19,5% хворих із тромбоемболією легеневої артерії гострий тромбоз розвивається на тлі онкологічного захворювання. Найчастіша локалізація раку у хворих з онкопатологією і тромбоемболією легеневої артерії є передміхурова залоза та молочна залоза. У жінок з тромбоемболією легеневої артерії та раком молочної залози спостерігають більшу летальність.
3. Доведено, що підвищення співвідношення нейтрофільно лейкоцитарного більше 3 у хворих з ТЕЛА на тлі онкологічного процесу суттєвим чином асоційовано тяжкість клінічних проявів, стабільність гемодинаміки, госпітальної смертності PESI, рівнем сатурації, артеріального тиску, показниками ехокардіоскопії. За даними ROC аналізу визначено межовий рівень НЛС, який пов'язаний зі зниженням насичення крові киснем (2,7) та більш виразним порушенням структури та функції лівого шлуночка (4,0).
4. Встановлено, що серед хворих з ТЕЛА у 19,5 % розвиток тромбозу спостерігався на тлі онкологічного процесу, а госпітальна летальність у цих хворих пов'язана за результатами багатофакторного регресійного аналізу, з наявністю фібриляції передсердь, гіпотензією, підвищеним тиском в легеневій артерії лейкоцитозом. Результати ROC-аналізу свідчать, що ризик смерті в госпітальний період у хворого з тромбоемболією легеневої артерії та онкозахворюванням зростає за умови систолічного артеріального тиску ≤ 105 мм рт. ст., $SpO_2 \leq 87$ %, тиск в легеневій артерії > 48 мм рт. ст. та кількості лейкоцитів $> 9,8 \cdot 10^9$ /л. У проспективному дослідженні хворих з ТЕЛА на тлі

онкологічного процесу встановлено , що додатковими чинниками , які впливають на госпітальну летальність, є наявність серцевої та дихальної недостатності. У той час, як локалізація злоякісної пухлини не мала вирішального впливу на прогноз, проте останнє твердження слід трактувати обережно, враховуючи невелику вибірку хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Целуйко В.Й., Шило Н.Г., Харченко Л.В., Аскеров Р.Н. Профілактика та лікування тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з високим ризиком ускладнень. *Медицина невідкладних станів*. 2022. Т. 18, № 1. С. 35–43. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1457>
2. Целуйко В.Й., Курінна М.В., Яковлева Л.М. Рівень С-реактивного протеїну у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т. 19, № 5. С. 322–331. DOI: <https://doi.org/10.22141/22240586.19.5.2023.1607>
3. Целуйко В.Й., Шило Н.Г., Яковлева Л.М., Харченко Л.В., Курінна М.В. Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т. 19, № 5. С. 361–369. DOI: <https://doi.org/10.22141/22240586.19.5.2023.1612>
4. Целуйко В.Й., Харченко Л.В. Особливості перебігу гострої тромбоемболії легеневої артерії у жінок. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія Медицина*. 2023. № 46. С. 33–42. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-46-04>
5. Sigüenza P., López-Núñez J.J., Falgá C., Gómez-Cuervo C., Riera-Mestre A., Gil-Díaz A., et al. RIETE Investigators. Enoxaparin for Long-Term Therapy of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer and Renal Insufficiency. *Thromb Haemost*. 2024. Vol. 124, № 4. P. 363–373. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-2191-7510>
6. Jakobsen S.S., Frøkjær J.B., Fisker R.V., Kristensen S.R., Thorlacius-Ussing O., Larsen A.C. Monocyte recruitment in venous pulmonary embolism at time of cancer diagnosis in upper gastrointestinal cancer patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2024. Vol. 57, № 1. P. 11–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s1123902302897-5>

7. Lavikainen L.I., Guyatt G.H., Luomaranta A.L., Tähtinen R.M., Vernooij R.W.M., Tikkinen K.A.O., et al. Risk of Thrombosis and Bleeding in Gynecologic Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2023. № 230. P. 403–416. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.10.006>
8. Liu M., Qiu X., Sun Y., Liu G., Yao Z., Zhu L., et al. Intensify Standardized Anticoagulation for Cancer-Associated Pulmonary Embolism: From Single-Center Real-World Data. *Clinical Therapeutics*. 2023. Vol. 45, № 12. P 1236-1243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.09.014>
9. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020; Vol. 41, № 4. P. 543-603. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
10. Mulder F.I., Horváth-Puhó E., van Es N., van Laarhoven H.W.M., Pedersen L., Moik F., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021. Vol. 137, № 14. P. 1959–1969. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007338>
11. 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. T. 23, № 1. C. 933. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11424-x>
12. Napolitano M., Siragusa S. The role of injectables in the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis. *Cancers*. 2023. T. 15, № 18. C. 4640. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15184640>
13. Catella-Chatron J., Merah A., De Magalhaes E., Moulin N., Accassat S., Duvillard C., et al. Suspicion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism in cancer patients. *Respiratory Medicine and Research*. 2019. Vol. 76. P. 34–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2019.08.002>

14. Shalaby K., Kahn A., Silver E.S., Kim M.J., Balakumaran K., Kim A.S. Outcomes of acute pulmonary embolism in hospitalized patients with cancer. *BMC Pulmonary Medicine*. 2022. Vol. 22, № 1. C. 11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01808-9>
15. Lyman G.H., Carrier M., Ay C., Di Nisio M., Hicks L.K., Khorana A.A., et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Advances*. 2021. Vol. 5, № 4. P. 927-74. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>
16. Girard P., Laporte S., Chapelle C., Falvo N., Falchero L., Cloarec N., et al. Failure of the Ottawa Score to Predict the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Cancer Patients: The Prospective PREDICARE Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2022. Vol. 122, № 1. P. 151-7. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1486-7497>
17. Feusette P., Sacha J., Tukiendorf A., Cisowski M., Gierlotka M., Wolny-Rokicka E. Clinical manifestations of cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2023. Vol. 24, № 7. P. 406–413. DOI: <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001496>
18. Bertolotti L., Madridano O., Jiménez D., Muriel A., Bikdeli B., Ay C., et al. CancerAssociated Thrombosis: Trends in Clinical Features, Treatment, and Outcomes From 2001 to 2020. *JACC: CardioOncology*. 2023. Vol. 5, No. 6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2023.09.003>
19. Becattini C., Cimini L.A., Bassanelli G., Maggioni A.P., Pomero F., Lobascio I., et al. Acute pulmonary embolism and cancer: findings from the COPE study. *Clinical Research in Cardiology*. 2024. Vol. 113. P. 288–300. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02288-7>
20. Целуйко В.Й., Курінна М.В., Радченко О.В. Клінічне і прогностичне значення рівня нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у хворих на гостру

- тромбоемболію легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т. 31, № 3. С. 36–49. DOI: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.3.3649>
21. Efros O., Beit Halevi T., Meisel E., Soffer S., Barda N., Cohen O., et al. The Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients Hospitalized with Acute Pulmonary Embolism. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, № 18. P. 4058. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10184058>
22. Lv X., Gao X., Liu J., Deng Y., Nie Q., Fan X., et al. Immune-mediated inflammatory diseases and risk of venous thromboembolism: A Mendelian randomization study. *Frontiers in Immunology*. 2022. № 13. P. 1042751. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1042751>
23. Li D., Yuan M., Yang H. Blood Cell Parameters Combined with Inflammatory Markers in the Early Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Cellular and Molecular Biology*. 2022. Vol. 68, № 5. P. 177-185. DOI: <https://doi.org/10.14715/cmb/2022.68.5.2412>
24. Alsubhi Y.M., Alhadi A.H., Hammudah A.M., Alahmadi R.A., Aljohani A.M., Dubai S.A., et al. Comparison of laboratory biomarkers for the prediction of inhospital mortality and severity of acute pulmonary embolism: A multi-center study. *Saudi Medical Journal*. 2023. Vol. 44, № 9. P. 898-903. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.9.20230441>
25. Phan T., Brailovsky Y., Fareed J., Hoppensteadt D., Iqbal O., Darki A. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Predict All-Cause Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis*. 2020. Vol. 26. P. 1076029619900549. DOI: <https://doi.org/10.1177/1076029619900549>
26. Li R., Shen S., Jiang J., Liu Y. Prognostic Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio for Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis and External Validation. *Annals of*

- Vascular Surgery*. 2024. Vol. 105. P. 48-59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2024.01.019>
27. Elshahaat H.A., Zayed N.E., Ateya M.A., Safwat M., El Hawary A.T., Abozaid M.N. Role of serum biomarkers in predicting management strategies for acute pulmonary embolism. *Heliyon*. 2023. Vol. 9, № 11. P. e21068. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21068>
28. Kang W., Huang C., Yan V.K.C., Wei Y., Shami J.J.P., Li S.T.H., et al. Effectiveness and safety of continuous low-molecular-weight heparin versus switching to direct oral anticoagulants in cancer-associated venous thrombosis. *Nature Communications*. 2024. Vol. 15, № 1. P. 5657. DOI: <https://doi.org/10.1038/s4146702450037-1>
29. Teodoru M., Negrea M.O., Cozgară A., Cozma D., Boicean A. Enhancing Pulmonary Embolism Mortality Risk Stratification Using Machine Learning: The Role of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13, № 5. P. 1191. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13051191>
30. Ye L., Xie H., Lai M., Zheng G., Xie Y., Liu X.. Risk factors for patients with acute hospital-acquired symptomatic pulmonary thromboembolism. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, № 1. P. 7552. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34589-8>
31. Sánchez-López V., Gao L., Ferrer-Galván M., Arellano-Orden E., Elías-Hernández T., Jara-Palomares L., et al. Differential biomarker profiles between unprovoked venous thromboembolism and cancer. *Annals of Medical Research*. 2020. Vol. 52, № 6. P. 1-26. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1779956>

32. Xu Y., Wu T., Ren X., Liu J., Zhang H., Yang D., et al. Prevalence and clinical characteristics of venous thromboembolism in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2024. Vol. 14. P. 1405147. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1405147>
33. Doubre H., Monnet I., Azarian R., Couderc L.-J., Chouaid C., Vasse M. et al. Plasma tissue factor activity in lung cancer patients predicts venous thromboembolism and poor overall survival. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2024. Vol. 8, № 2. P. 102359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102359>
34. Falanga A., Ay C., Di Nisio M., Gerotziafas G., Jara-Palomares L., Langer F., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2023. Vol. 34, № 5. P. 452–467. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>
35. Strang P., Schultz T. High Rate of Thromboembolic Events in the Last Year of Life of Cancer Patients: A Registry Study. *Cancers (Basel)*. 2024. Vol. 16, № 23. P. 4031. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16234031>
36. Tirandi A., Preda A., Carbone F., Montecucco F., Liberale L. Pulmonary embolism in patients with cancer: An updated and operative guide for diagnosis and management. *International Journal of Cardiology*. 2022. Vol. 358. P. 95–102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.04.068>
37. Abdulla A., Davis W.M., Ratnaweera N., Szefer E., Ballantyne Scott B., et al. A Meta-analysis of fatality rates in recurrent venous thromboembolism and major bleeding in cancer patients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 120. P. 702–713. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708481>

38. Canonico M.E., Santoro C., Avvedimento M., Giugliano G., Mandoli G.E., Prastaro M., et al. Venous thromboembolism and cancer: a comprehensive review from pathophysiology to novel treatment strategies. *Biomolecules*. 2022. Vol. 12. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12020259>
39. Farge D., Frere C., Connors J.M., Khorana A.A., Kakkar A., Ay C., et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients, including those with COVID-19. *Lancet Oncology*. 2022. Vol. 23. P. e334–e347. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7)
40. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., Bohlke K., Lee A.Y.Y., Arcelus J.I., et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38. P. 496–520. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>
41. Keller K., Hobohm L., Ebner M., Kresoja K. P., Münzel T., Konstantinides S. V., et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 4. P. 522–529. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz236>
42. Ebner M., Sentler C., Harjola V.P., Bueno H., Lerchbaumer M.H., Hasenfuß G., et al. Outcome of patients with different clinical presentations of high-risk pulmonary embolism. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2021. Vol. 10, № 7. P. 787–796. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab038>
43. Theroux C.D., Aliotta J.M., Mullin C.J. High-Risk Pulmonary Embolism: Current Evidence-Based Practices. *Rhode Island Medical Journal*. 2019. Vol. 102, No. 10. P. 43–47.
44. Tak T., Karturi S., Sharma U., Eckstein L., Poterucha J.T., Sandoval Y. Acute Pulmonary Embolism: Contemporary Approach to Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *International Journal of Angiology*. 2019. Vol. 28, № 2. P. 100–111. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692636>

45. Quezada C.A., Bikdeli B., Barrios D., Monreal M., Yusen R.D., Jiménez D., et al. Meta-Analysis of Prevalence and Short-Term Prognosis of Hemodynamically Unstable Patients With Symptomatic Acute Pulmonary Embolism. *American Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 123, № 4. P. 684–689. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.11.009>
46. Barrios D., Yusen R.D., Jiménez D. Risk Stratification for Proven Acute Pulmonary Embolism: What Information Is Needed? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017. Vol. 38, № 1. P. 11–17. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597556>
47. Chopard R., Behr J., Vidoni C., Ecartot F., Meneveau N. An Update on the Management of Acute High-Risk Pulmonary Embolism. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11164807>
48. Chen J., Lin J., Wu D., Guo X., Li X., Shi S. Optimal Mean Arterial Pressure Within 24 Hours of Admission for Patients With Intermediate-Risk and High-Risk Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis*. 2020. № 26. P. 1076029620933944. DOI: <https://doi.org/10.1177/1076029620933944>
49. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М., Радченко О. В., Дьолог Н. В. Клініко-анамнестична характеристика хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії. *Український кардіологічний журнал*. 2019. № 1. С. 32–39. DOI: <https://doi.org/10.30978/HV2019-1-32>
50. Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Сухова С. М., Киношенко К. Ю., Радченко О. В., Внукова А. С. Клініко-анамнестична характеристика та фактори ризику у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії серед мешканців м. Харкова. *Медицина невідкладних станів*. 2021. Т. 17, № 3. С. 58–63. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234810>

51. Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика. Київ : Здоров'я, 2008. 232 с.
52. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу (аналітично-статистичний посібник) / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. Київ : МВЦ «Медінформ», 2009. 146 с.
53. Матвійчук Б.О., Федчишин Н.Р., Філюсь В.В., Стасів Т.Г., Стасюк М.П., Фляк Я.Й., Шикоряк О.В. Ризик венозного тромбоемболізму в пацієнтів загальної хірургії. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2010. Т. 9, № 4. С. 55-58.
54. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient with Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27, № 29. P. 4839-4847. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.327155>
- 55 Khorana A.A., Barnard J., Wun T., Vijapurkar U., Damaraju C.V., Moore K.T., et al. Biomarker signatures in cancer patients with and without venous thromboembolism events: a substudy of CASSINI. *Blood Advances*. 2022. Vol. 6, № 4. P. 1212-1221. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005710>
56. Gervaso L., Dave H., Khorana A.A. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer. *JACC: CardioOncology*. 2021. Vol. 3, № 2. P. 173-190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.001>
57. Roopkumar J., Poudel S.K., Gervaso L., Reddy C.A., Velcheti V., Pennell N.A., McCrae K.R., Khorana A.A. et al. Risk of thromboembolism in patients with ALK- and EGFR-mutant lung cancer: a cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021. Vol. 19. P. 822-829. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15215>
58. Zwicker J.I., Rupakumar J., Puligandla M., Schlechter B.L., Sharda A.V., Peereboom D., et al. Dose-adjusted enoxaparin thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients: a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Blood Advances*. 2020. Vol. 4. P. 2254-2260. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001804>
59. Di Nisio M., Carrier M., Lyman G.H., Khorana A.A. Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014. Vol. 12, №

10. P. 1746-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12683> 60. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997. Vol. 78, № 1. P. 117-120.
61. Zuin M., Nohria A., Henkin S., Krishnathasan D., Sato A., Piazza G. Pulmonary embolism-related mortality in patients with cancer. *JAMA Network Open*. 2025. Vol. 8, No. 2. e2460315. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.60315>
62. Nouhravesh N., Strange J.E., Sindet-Pedersen C., Holt A., Tønnesen J., Fuchs Andersen C., et al. Impact of breast-, gastrointestinal-, and lung cancer on prognosis in patients with first-time pulmonary embolism: A Danish nationwide cohort study. *International Journal of Cardiology*. 2024. Vol. 406. 132001. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132001>
63. Zhang Y.W, Tao R., Wu D., Ou J.C., Kong Z.C., Zhu Z.Z. Research progress on the association between lung cancer and pulmonary embolism. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2025. Vol. 20, № 1. P. 2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13019-024-03321-6>
64. Кожухов С. М., Довганич Н. В., Смоланка І. І., Крячок І. А., Лігірда О. Ф. Профілактика та лікування венозних тромбоемболій у хворих з онкопатологією: проєкт клінічних рекомендацій. *Український кардіологічний журнал*. 2020. № 3. С. 75–88. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.3.7588>
65. Tatsumi K. The pathogenesis of cancer-associated thrombosis. *International Journal of Hematology*. 2024. Vol. 119, № 5. P. 495-504. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03735-x>.
66. Peseski A.M., Kapoor S., Kuchibhatla M., Adamski A., Abe K., Beckman M.G., et al. An epidemiologic study comparing cancer- and noncancer-associated venous thromboembolism in a racially diverse Southeastern United States county. *Research and*

Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2024. Vol. 8, № 4. 102420. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102420>

67. Kapoor S., Kuchibhatla M., Adamski A., Abe K. Occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a nested case-control study. *American Journal of*

Clinical Pathology. 2024. Vol. 161, № 2. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqad178>

68. Zhao H., Liang F., Ling Y., et al. Prevalence and treatment of venous thromboembolism in patients with solid tumors. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022. Vol. 24, No. 6. 743. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11679>

69. Streiff M.B., Abutalib S.A., Farge D., Murphy M., Connors J.M., Piazza G. Update on Guidelines for the Management of Cancer-Associated Thrombosis. *The Oncologist*. 2021. Vol. 26, № 1. e24-e40. DOI: <https://doi.org/10.1002/onco.13596>

70. Chiasakul T., Redd R., Patell R., McCarthy E.P., Neuberg D., Zwicker J.I. Overall survival with warfarin vs. low-molecular-weight heparin in cancer-associated thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021. Vol. 19, № 11. P. 2825-2834. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15519>

71. Hisada Y., Mackman N. Tissue Factor and Extracellular Vesicles: Activation of Coagulation and Impact on Survival in Cancer. *Cancers*. 2021. Vol. 13, № 15. 3839. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13153839>

72. Verzeroli C., Giaccherini C., Russo L., Marchetti M., Falanga A. Utility of the Khorana and the new-Vienna CATS prediction scores in cancer patients of the HYPERCAN cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023. Vol. 21, № 7. P. 1869-1881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.03.037>

73. Moik F., Prager G., Thaler J., Posch F., Wiedemann S., Schramm T., et al. Hemostatic Biomarkers and Venous Thromboembolism Are Associated With Mortality and Response to Chemotherapy in Patients With Pancreatic Cancer. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021. Vol. 41, # 11. P. 2837-2847. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316463>

74. Figtree G.A., Broadfoot K., Casadei B., Califf R., Crea F., Drummond G.R., et al. Relative risk of arterial and venous thromboembolism in persons with cancer vs without cancer: a nationwide analysis. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, № 23. P. 2299-2307. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab068>
75. Simonte G., Guglielmini G., Falcinelli E., Mezzasoma A.M., Gresele P., Lenti M. 36-month clinical outcomes in patients with venous thromboembolism: results from GARFIELD-VTE. *Thrombosis Research*. 2023. Vol. 222. P. 31-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.12.015>
76. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D., Ashrani A., Buckner T., Diep R., et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021. Vol. 19, № 10. P. 1181-1201. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0046>
77. Overvad T.F., Ording A.G., Nielsen P.B., Skjøth F., Albertsen I.E., Noble S., et al. Validation of the Khorana score for predicting venous thromboembolism in 40 218 patients with cancer initiating chemotherapy. *Blood Advances*. 2022. Vol. 6, № 10. P. 2967-2976. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006484>
78. Khorana A.A., Mackman N., Falanga A., Pabinger I., Noble S., Ageno W., et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022. Vol. 8, № 1. P. 11. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>
79. Koizume S., Miyagi Y. Tissue factor in cancer-associated thromboembolism: possible mechanisms and clinical applications. *British Journal of Cancer*. 2022. Vol. 127, № 12. P. 2099-2107. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01968-3>
80. Ma Y., Wei J., He W., Ren J. Neutrophil extracellular traps in cancer. *MedComm*. 2024. Vol. 5, № 8. e647. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.647>
81. Wang H., Kim S.J., Lei Y., Wang S., Wang H., Huang H., et al. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024. Vol. 9, № 1. P. 235. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01933x>
82. Wan T., Song J., Zhu D. Cancer-associated venous thromboembolism: a

- comprehensive review. *Thrombosis Journal*. 2025. Vol. 23, № 1. P. 35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-025-00719-7>
83. Bazarbashi S., El Zawahry H.M., Owaidah T., AlBader M.A., Warsi A., Marashi M., et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Review by Middle East and North African Experts. *Journal of Blood Medicine*. 2024. Vol. 15. P. 171-189. DOI: <https://doi.org/10.2147/JBM.S411520>
84. Girardi L., Wang T.F., Ageno W., Carrier M. Updates in the Incidence, Pathogenesis, and Management of Cancer and Venous Thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2023. Vol. 43, № 6. P. 824-831. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.318779>
85. Wang T.-F., Khorana A.A., Agnelli G., Bloomfield D., Bonaca M.P., Büller H.R., et al. Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: Recent Advances, Unmet Needs, and Future Direction. *The Oncologist*. 2023. Vol. 28, № 7. P. 555-564. DOI: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad116>
86. Casazza F., Becattini C., Rulli E., Pacchetti I., Floriani I., Biancardi M., et al. Clinical presentation and in-hospital death in acute pulmonary embolism: does cancer matter? *Internal and Emergency Medicine*. 2016. Vol. 11, № 6. P. 817-824. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1431-9>
87. Nguyen E., Caranfa J.T., Lyman G.H., Coleman C.I., Weeda E.R., Kohn C.G. Clinical prediction rules for mortality in patients with pulmonary embolism and cancer to guide outpatient management: a meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018. Vol. 16, № 2. P. 279-292. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.13921>
88. Sørensen H.T., Pedersen L., van Es N., Büller H.R., Horváth-Puhó E. Impact of venous thromboembolism on the mortality in patients with cancer: a populationbased cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2023. Vol. 34. 100739. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100739>

89. Dong H.-Y., Tong M.-S., Wang J., Liu Y., Tao G.-Y., Petersen R.H., et al. Risk factors for pulmonary embolism in lung cancer patients with lower limb deep venous thrombosis: a case-control study. *Translational Lung Cancer Research*. 2023. Vol. 12, № 7. P. 1539-1548. DOI: <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-346>
90. Zhang J., Ali A., Liu Y., Peng L., Pu J., Yi Q., Zhou H. Additive prognostic value of serum calcium to the ESC risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Thrombosis Journal*. 2023. Vol. 21, № 1. P. 20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00461-y>
91. Noble S., Banerjee S., Pease N.J. Management of venous thromboembolism in faradvanced cancer: current practice. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2022. Vol. 12, № e6. e834-e837. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-001804>
92. Shargall Y., Wiercioch W., Brunelli A., Douketis J., Schünemann H.J., Litle V.R. Joint 2022 European Society of Thoracic Surgeons and The American Association for Thoracic Surgery guidelines for the prevention of cancer-associated venous thromboembolism in thoracic surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2023. Vol. 165, № 3. P. 794-824.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.05.041>
93. Prouse T., Mohammad M.A., Ghosh S., Kumar N., Duhaylungsod M.L., Majumder R., Majumder S. Pancreatic Cancer and Venous Thromboembolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 11. 5661. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25115661>
94. González Caraballo I., Martín Lozano R., Jiménez Rodríguez R., Soto Alsar J., Ortega Morán L., Martín Jiménez M., Muñoz Martín A.J. Chronological pattern of venous thromboembolism (VTE) occurrence impacts in survival of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Clinical and Translational Oncology*. 2024. Vol. 26, № 9. P. 2388-2392. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03467-8>
95. Guiritan A.T.R., Naidas O.D., Uy C.P.D. Saddle Pulmonary Embolism in a Patient

- With Chronic Kidney Disease and Gastric Malignancy: A Case Report. *Case Reports in Medicine*. 2025. Vol. 2025. 8832129. DOI: <https://doi.org/10.1155/carm/8832129>
96. Park J.-E., Cha S.-I., Lee D.H., Lee E.B., Choi S.H., Lee Y.H., et al. Clinical characteristics and course of pulmonary artery stump thrombosis following lung cancer surgery: A retrospective study from tertiary care hospital. *Medicine*. 2024. Vol. 103, № 2. e36879. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036879>
97. Mahé I., Gusto G., Quignot N., Van Roy S., Mokgokong R., Bertolotti L. Occurrence and management of thrombosis recurrence and bleeding in low-molecularweight heparin-treated patients with cancer-associated thrombosis: a French nationwide cohort study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2024. Vol. 9, № 1. 102642. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102642>
98. Cohen A.T., Katholing A., Rietbrock S., Bamber L., Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017. Vol. 117, № 1. P. 57-65. DOI: <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0686>
99. Weitz J.I., Haas S., Ageno W., Goldhaber S.Z., Turpie A.G.G., Goto S., et al. Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELDVTE. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020. Vol. 50, № 2. P. 267-277. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02180-x>
100. Bailey A.J.M., Luo O.D., Zhou S.Q., Wells P.S. The incidence and risk of venous thromboembolism in patients with active malignancy and isolated superficial venous thrombosis: a systematic review and meta-analysis (the IROVAM-iSVT review). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2025. Vol. 23, № 6. P. 1824-1837. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2025.03.019>
101. Wang T.F., Kou R., Carrier M., Delluc A. Management of catheter-related upper extremity deep vein thrombosis in patients with cancer: a systematic review and metaanalysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2024. Vol. 22, № 3. P. 749-764. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.11.017>

102. Hakem R., Soudet S., Diouf M., Sevestre M.A. Venous Thrombosis Recurrence After Catheter-Related Upper Extremity Deep Venous Thrombosis in Cancer Patients: A Retrospective Analysis. *Angiology*. 2024. Vol. 75, № 7. P. 658-665. DOI: <https://doi.org/10.1177/00033197231176985>
103. Cavallaro C., Santini P., Leoni L., Mosoni C., D'Ambrosio S., Mancinetti F., et al. Long term anticoagulation for Catheter-Related deep vein thrombosis of the upper extremities in women with cancer: retrospective analysis of effectiveness and safety outcomes. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2025. Vol. 58, № 8. P. 1127-1134. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-025-03182-3>
104. Porfidia A., Cammà G., Coletta N., Bigossi M., Giarretta I., Lupascu A., et al. A Single Center Retrospective Cohort Study Comparing Different Anticoagulants for the Treatment of Catheter-Related Thrombosis of the Upper Extremities in Women With Gynecologic and Breast Cancer. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. 880698. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.880698>
105. Zaborowska-Szmit M., Szmit S., Olszyna-Serementa M., Zajda K., Janowicz-Żebrowska A., Jaśkiewicz P., et al. Venous thromboembolism is associated with increased all-cause mortality in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Cardio- Oncology*. 2024. Vol. 10. P. 79. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40959-024-00281-7>
106. Poenou G., Dumitru T., Lafaie L., Mismetti V., Ayoub E., Duvillard C., et al. Pulmonary embolism in the cancer-associated thrombosis landscape. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, № 19. 5650. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11195650>
107. Kim M.S., Chang H., Lee S.Y., Shin S.H., Park H., Chang S.A., et al. Differential clinical manifestations and clinical outcome of cancer-related pulmonary embolism. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2020. Vol. 35. P. 360-368. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.267>

108. Jiménez-Fonseca P., Carmona-Bayonas A., Font C., Plasencia-Martínez J., CalvoTemprano D., Otero R., et al. The prognostic impact of additional intrathoracic findings in patients with cancer-related pulmonary embolism. *Clinical and Translational Oncology*. 2018. Vol. 20. P. 230-242. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1714-5>
109. Whelihan M.F., Mooberry M.J., Zachary V., Ataga K.I., Mann K.G., Key N.S., et al. Impact of chronic kidney disease on the risk of clinical outcomes in patients with cancer-associated venous thromboembolism during anticoagulant treatment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013. Vol. 11. P. 1968-1976. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12423>
110. İyikesici F., Bozkurt Babuş S., Köse A., Erdoğan S., Balcı Y. Analysis of Clinical and Radiological Findings in Oncology Patients Undergoing Thoracic Tomography for Suspected Pulmonary Embolism. *Cardiovascular Toxicology*. 2021. Vol. 21. P. 927-935. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12012-021-09684-9>
111. Moik F., Ay C., Pabinger I. Risk prediction for cancer-associated thrombosis in ambulatory patients with cancer: Past, present and future. *Thrombosis Research*. 2020. Vol. 191, Suppl. 1. P. S3-S11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S00493848\(20\)30400-4](https://doi.org/10.1016/S00493848(20)30400-4)
112. Luo Z., Xu N., Ma G., Lu Y., Yao J., Ying K. Incidentally Diagnosed With Pulmonary Embolism in Lung Cancer Patients: Comparison of Clinical Characteristics and Mortality With Symptomatic Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2023. Vol. 29. 10760296231212482. DOI: <https://doi.org/10.1177/10760296231212482>
113. Charpidou A., Gerotziafas G., Popat S., Araujo A., Scherpereel A., Kopp H.-G., et al. Lung Cancer Related Thrombosis (LCART): Focus on Immune Checkpoint Blockade. *Cancers*. 2024. Vol. 16, № 2. 450. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16020450>
114. Meyer H.J., Wienke A., Surov A. Incidental pulmonary embolism in oncologic patients-a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2021.

- Vol. 29, № 3. P. 1293-1302. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05601-y>
115. Myat Moe M.M., Redla S. Incidental pulmonary embolism in oncology patients with current macroscopic malignancy: incidence in different tumour type and impact of delayed treatment on survival outcome. *The British Journal of Radiology*. 2018. Vol. 91, № 1088. 20170806. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr.20170806>
116. Crobach M.J.T., Anijs R.J.S., Brækkan S.K., Severinsen M.T., Hammerstrøm J., Skille H., et al. Survival after cancer-related venous thrombosis: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Study. *Blood Advances*. 2023. Vol. 7, № 15. P. 4072-4079. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009577>
117. Myrou A., Penopoulos A., Bampagiannos K., Ouzouni S., Girtovitis F. Coagulation Abnormalities in Lung Cancer: Diagnostic Challenges and Therapeutic Perspectives. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2025. Vol. 31. 10760296251359293. DOI: <https://doi.org/10.1177/10760296251359293>
118. Stella L., De Siatì M., Talerico R., Pallozzi M., Cerrito L., Sorrentino S., et al. Thrombotic Risk and Coagulation Imbalance in Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications and Management. *Cancers*. 2025. Vol. 17, № 21. 3413. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers17213413>
119. Carmona-Bayonas A., Gómez D., Martínez de Castro E., Quintanar Verduguez T., Rodríguez-Lescure Á., Muñoz A. et al. A snapshot of cancer-associated thromboembolic disease in 2018-2019: First data from the TESEO prospective registry. *European Journal of Internal Medicine*. 2020. Vol. 78. P. 41-49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.031>
120. Sandén P., Svensson P.J., Själander A. Venous thromboembolism and cancer risk. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2017. Vol. 43, № 1. P. 68-73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1411-y>
121. Tariq M.A., Mikhael E.M. Determining the perceptions and practices of oncologists regarding venous thromboembolism risk assessment in ambulatory cancer patients:

- a qualitative study. *PLoS One*. 2025. Vol. 20. e0316801. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0316801>
122. Mahajan A., Brunson A., White R., Wun T. The Epidemiology of Cancer Associated Venous Thromboembolism: An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2019. Vol. 45, № 4. P. 321-325. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-00391688494>
123. Martin K.A., Molsberry R., Khan S.S., Linder J.A., Cameron K.A., Benson A. III. Preventing venous thromboembolism in oncology practice: Use of risk assessment and anticoagulation prophylaxis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 4, № 7. P. 1211-1215. DOI: <https://doi.org/10.1002/rth2.12431>
124. Kuderer N.M., Poniewierski M.S., Culakova E., Lyman G.H., Khorana A.A., Pabinger I., et al. Predictors of Venous Thromboembolism and Early Mortality in Lung Cancer: Results from a Global Prospective Study (CANTARISK). *The Oncologist*. 2018. Vol. 23, № 2. P. 247-255. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0205>
125. Cui Y.-Q., Tan X.-M., Liu B., Zheng Y., Zhang L.-Y., Chen Z.-A., Wu X.-L.. Analysis on risk factors of lung cancer complicated with pulmonary embolism. *The Clinical Respiratory Journal*. 2021. Vol. 15, № 1. P. 65-73. DOI: <https://doi.org/10.1111/crj.13270>
126. Park D.Y., An S., Kashoor I., Ezegwu O., Gupta S. In-hospital prognosis of malignancy-related pulmonary embolism: an analysis of the national inpatient sample 2016-2018. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2022. Vol. 54, № 4. P. 630-638. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02684-8>
127. Junjun L., Pei W., Ying Y., Kui S. Prognosis and risk factors in older patients with lung cancer and pulmonary embolism: a propensity score matching analysis. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 1272. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-583454>
128. Xiong W., Du H., Ding W., Sun J., Xu M., Guo X. The association between pulmonary embolism and the cancer-related genomic alterations in patients with NSCLC.

Respiratory Research. 2020. Vol. 21, № 1. P. 185. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931020-01437-6>

129. Nakamura R., Yamada T., Tanaka S., Sasada A., Shiotsu S., Tani N., et al. Comparison of the prognosis of symptomatic cerebral infarction and pulmonary embolism in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Medicine*. 2023. Vol. 12, № 8. P. 9097-9105. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.5647>

130. Xiong W., Zhao Y., Xiong Y., Xu M., Pudasaini B., Du H., Guo X. Coagulation factor IV is an indicator of symptomatic pulmonary embolism in patients with primary lung cancer. *The Clinical Respiratory Journal*. 2020. Vol. 14, № 2. P. 124-131. DOI: <https://doi.org/10.1111/crj.13109>

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях України, включених до міжнародної наукометричної бази Scopus

1. Целуйко В.Й., Яковлєва Л.М., Аскєров Р.Н., Курінна М.В., Харченко Л.В., **Шило Н.Г.** Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т. 19, № 5. С. 361–369. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612> (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, взято участь у статистичному обробленні отриманих даних).

2. Целуйко В.Й., **Шило Н.Г.**, Романенко О.О. Перебіг тромбоемболії легеневих артерій у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2024. Т. 13, № 1. С. 20–29. DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2024.1.2029> (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, взято участь у статистичному обробленні отриманих даних, здійснено узагальнення результатів щодо особливостей клінічних та інструментальних характеристик пацієнтів з тромбоемболією легеневих артерій на тлі раку, сформульовано висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено статтю до друку).

3. Целуйко В.Й., **Шило Н.Г.** Тромбоемболія легеневих артерій у хворих з онкологічною патологією. *Український кардіологічний журнал*. 2025. Т. 32, № 3. С. 49–58. DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.3.4958> (Здобувачем проведено пошук і аналіз літературних джерел, участь у наборі та статистичному обробленні даних за результатами клінічно-інструментального обстеження

пацієнтів, формулювання висновків спільно з науковим керівником, підготовка рукопису до друку).

4. Целуйко В.Й., Шило Н.Г. Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів як прогностичний фактор у пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії на тлі онкологічного захворювання. *Медицина невідкладних станів*. 2025. Т. 21, № 3. С. 263–270. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.3.2025.1868>

(Дисертантові належить пошук та аналіз наукових джерел за досліджуваною проблематикою, участь у викладенні та систематизації основного матеріалу, а також підготовка огляду до друку).

5. Целуйко В.Й., Шило Н.Г., Сухова С.М. Антикоагулянтна терапія тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. *Ліки України*. 2022. № 7(263). С. 20–28. DOI: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.7\(263\).271777](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.7(263).271777)

(Дисертантові належить пошук та аналіз наукових джерел за досліджуваною проблематикою, участь у викладенні та систематизації основного матеріалу, а також підготовка огляду до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації

Опубліковані праці апробаційного характеру: Целуйко В.Й., Шило Н.Г.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with acute pulmonary embolism on the background of oncological disease : постер // ESC Cardio-Oncology 2025 : конгрес Європейського товариства кардіологів з кардіоонкології.

Флоренція, Італія, 2025.

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Комунального підприємства

«Хмельницька міська лікарня»

Хмельницької міської ради

Іванів ГАРБУЗІОК

2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику госпітальної смерті у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику, шляхом впровадження в повсякденне діагностичне обстеження показник нейтрофільно-лейкоцетарного співвідношення (вирахування показника НЛС;) показник НЛС > 3 - несприятливий фактор ризику.
2. **Установа розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, Шило Неля Григорівна
3. **Джерело інформації:**
 - матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Шило Н.Г. на тему: “ Клініко-анатомічні та терапевтичні особливості тромбоемболії легеневої артерії у онкологічних хворих”.
 - Tseluyko, V., & Shylo, N. (2025). *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with acute pulmonary embolism associated with malignancy*. *Emergency Medicine (Ukraine)*, 21(3), 263–270. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.3.2025.1868>
4. **Установа в якій здійснено впровадження:** Комунальне підприємство «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради м.Хмельницький.
5. **Термін впровадження:** з квітня 2026 року.
6. **Результати впровадження:** застосування результатів наукової роботи Шило Н.Г. дозволяє покращити тактику ведення пацієнтів із ТЕЛА.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, рекомендується впровадити у практичну діяльність Комунальне підприємство «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради м. Хмельницький.

Медичний директор

Володимир МОЙСЮК

ДОДАТОК В

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії

оригінальний генерал медичної служби
доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ

2026р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику госпітальної смерті у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику, шляхом впровадження в повсякденне діагностичне обстеження показник нейтрофільно-лейкоцитарного співвідношення (вирахування показника НЛС) показник НЛС > 3 - несприятливий фактор ризику.
2. **Установа розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Шило Неля Григорівна
3. **Джерело інформації:**
 - матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Шило Н.Г. на тему: "Клініко-анатомічні та терапевтичні особливості тромбоемболії легеневої артерії у онкологічних хворих".
 - Tseluyko, V., & Shylo, N. (2025). *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with acute pulmonary embolism associated with malignancy*. *Emergency Medicine (Ukraine)*, 21(3), 263–270. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.3.2025.1868>
4. **Установа в якій здійснено впровадження:** впровадження в навчально-педагогічний процес кафедри військової терапії Української військово-медичної академії.
5. **Термін впровадження:** з квітня 2026 року.
6. **Результати впровадження:** застосування результатів наукової роботи Шило Н.Г. у навчально-педагогічний процес дозволяє покращити та розширити знання слухачів щодо шляхів вдосконалення стратифікації ризику хворих на ТЕЛА.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Начальник кафедри військової терапії
полковник медичної служби
доктор медичних наук, професор
«01» 04 2026р.

Галина ОСЬОДЛО

ДОДАТОК Г



УКРАЇНА
ХАРКІВСЬКА ОБЛАСНА РАДА
КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ
«ЦЕНТР СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПАТОЛОГІЙ»
пров. Ігоря Остаповича, 5, м. Харків, 61103 тел. +38(067)-576-77-73
e-mail: 46101007@ukr.net код ЄДРПОУ 46101007

№ 01-02/164-2026 від 03.04.2026

на № _____ від _____



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КП ХОР "ЦСЦП"

Віктор ЛЕЩЕНКО

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вдосконалення стратифікації ризику госпітальної смерті у пацієнтів із ТЕЛА високого ризику, шляхом впровадження в повсякденне діагностичне обстеження показник нейтрофільно-лейкоцитарного співвідношення (вирахування показника НЛС;) показник НЛС > 3 - несприятливий фактор ризику.
2. **Установа розробник:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, Шило Неля Григорівна
3. **Джерело інформації:**
 - матеріали дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Шило Н.Г. на тему: " Клініко-анатомічні та терапевтичні особливості тромбоемболії легеневої артерії у онкологічних хворих".
 - Tseluyko, V., & Shylo, N. (2025). *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with acute pulmonary embolism associated with malignancy*. *Emergency Medicine (Ukraine)*, 21(3), 263–270. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.3.2025.1868>
4. **Установа в якій здійснено впровадження:** КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ЦЕНТР СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПАТОЛОГІЙ»
5. **Термін впровадження:** з квітня 2026 року.
6. **Результати впровадження:** застосування результатів наукової роботи Шило Н.Г. дозволяє покращити тактику ведення пацієнтів із ТЕЛА.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, рекомендується впровадити у практичну діяльність КОМУНАЛЬНОГО НЕКОМЕРЦІЙНОГО

ПІДПРИЄМСТВА ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ЦЕНТР
СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПАТОЛОГІЙ»

Відповідальний за впровадження
Завідувач кардіологічним відділенням



І.Крайз

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 12:18:48 21.05.2026

Назва файлу з підписом: Шило_diss_15.05.2026 редаговано 21.05.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 1.9 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Шило_diss_15.05.2026 редаговано 21.05.pdf
Розмір файлу без підпису: 2.3 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Шило Неля Григорівна

П.І.Б.: Шило Неля Григорівна

Країна: Україна

РНОКПП: 2911018107

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:18:44
21.05.2026

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 514B5C86A1E5DA1104000000E4DF390001275405

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2026.04.06 13:00