УДК 616.147.33-002.1-007.64-089 *DOI: 10.26565/2313-6693-2021-42-03*

РОЛЬ М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ У ПАТОГЕНЕЗІ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА РАК

Боднар П. Я.

Вступ. Тромбоз зустрічається в 15 % онкологічних хворих, більша частина цих тромбозів локалізується в венозній системі нижніх кінцівок. Крім біологічних та хімічних факторів, які підсилюють тромбоутворення, ключову роль відіграють зміни в м'язах нижніх кінцівок. Порушення гемодинамічних та метаболічних процесів в м'язах нижніх кінцівок веде до морфологічних змін та підвищує ризик тромбоутворення в онкологічних хворих.

Мета дослідження. Дослідити морфологічні зміни м'язів нижніх кінцівок та оцінити їхню роль в формуванні тромбозів у пацієнтів хворих на рак.

Матеріали та методи. Проведено гістологічне дослідження 90 пацієнтів, які були розділені на чотири групи в залежності від локалізації онкологічного процесу та причини смерті. Перша група А – 34 пацієнта хворих на рак ободової кишки, друга група Б – 20 пацієнтів хворих на рак підшлункової залози. Пацієнти з цих груп померли внаслідок тромбоемболії. Група В – 19 пацієнтів, та група Г – 17 пацієнтів – люди, причиною смерті яких не була тромбоемболія. Проведено аналіз біоматеріалу за допомогою гістологічного та поляризаційних методів дослідження. Додатково було виконано електронну мікроскопію отриманих біопсійних матеріалів. У всіх досліджених було визначено кількість ендотеліоцитів цитратної крові за методикою J. Hladovez.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час дослідження було виявлено велику кількість морфологічних змін в судинах та м'язових волокнах. Отримані дані свідчать про те, що у хворих на рак підшлункової залози або ободової кишки є значні зміни в ендотеліальній оболонці венул та аретеріол. Всі клітини мають ознаки інтерстиціального набряку, зміни в органелах та ознаки порушення гемодинаміки. В окремих ділянках зафіксована повна атрофія окремих м'язових волокон та компенсаторна гіпертрофія інших. Дослідження показали ділянки гомогенізації саркоплазми і міоцитоліз.

Висновки. При захворюванні на рак підшлункової залози та/або ободової кишки відбувається значне пошкодження ендотелію судин нижніх кінцівок, відбуваються дистрфічно-атрофічні зміни в м'язах з порушеннях їх функції. Клітини страждають через інтерстиціальний та периваскулярний набряк, виникають контрактурні зміни, міоцитоліз. Морфологічні зміни ведуть до порушення функції клітин, міоцитолізу та ремоделювання м'язових волокон. Результатом є підвищення ризику тромбоутворення з подальшою міграцією тромбу та можливим ризиком тромбоемболії легеневої артерії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тромбоз, онкохворі, м'язи нижніх кінцівок, тромбоемболія легеневої артерії

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Боднар Петро Ярославович, к. мед. н., доцент, кафедра хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л. Я. Ковальчука, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, Тернопіль, Україна, e-mail: ztrololoz@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9285-6516, Researcher ID C-7601-2016, Scopus Author ID 57203426626

Робота виконана в контексті науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л. Я. Ковальчука, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, «Розробка нових відкритих і лапароскопічних операційних втручань при лікуванні захворювань органів черевної порожнини на принципах мультимодальної програми» "fast track surgery", № держреєстрації 0119U002805

ВСТУП

Тромбоз є частим ускладненням у пацієнтів хворих на рак. У всіх онкологічних хворих відбуваються зміни, які приводять до артеріальних та венозних тромбозів. Достовірно невідомо, що саме провокує появу тромбів і викликає дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. Доведено, що на появу тромбів при ракових захворюваннях впливають наступні чинники: стадія раку, локалізація,

© Боднар П. Я., 2021

гістологічна структура пухлини, вік та час початку лікування.

Варто наголосити, що будь-які лікарські втручання збільшують шанси появи тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок. Навіть при умові вживання всіх профілактичних заходів, ризик виникнення тромбозу легеневої артерії завжди залишається на високому рівні. Це питання залишається актуальним та важливим, оскільки воно впливає на економічний устрій, а разом з тим впливає на показники хірургічного та терапевтичного лікування онкохворих пацієнтів. Тому важливо розуміти всі ланки патогенезу появи венозного тромбозу та визначити роль м'язів нижніх кінцівок в цьому процесі. Сповільнення току крові в глибоких венах нижніх кінцівок і наявність венозних клапанів провокують появу великої кількості тромбів, які можуть мігрувати до легеневої артерії, викликаючи її тромбоз (ТЕЛА). Венозна тромбоемболія присутня у 15 % всіх онкологічних хворих [1]. В нормі венозний відтік від нижніх кінцівок стає можливим завдяки насосній функції серця та діафрагми. Крім того, велику роль відіграють постійні скорочення м'язів нижніх кінцівок, за рахунок яких відбувається транспорт крові по венах між клапанами. На відміну від здорових людей, в онкологічних хворих можуть виникати тромбози через здавлювання вен і сповільнення в них кровотоку. Важливу роль в цьому процесі відіграє порушення морфологічної структури м'язів нижніх кінцівок [2, 3]. М'язова система відіграє значну роль саме в формуванні тромбів в венах. Артеріальні тромбози зустрічаються нечасто, і їхньою основною причиною є пошкодження ендотелію судин, а не сповільнення кровотоку через дисфункцію м'язів [4]. Однією із причин появи тромбозів є зміна тонусу м'язів нижніх кінцівок. Без активних скорочень м'язів не відбувається відтік крові через клапани і кров повільніше потрапляє до серця. В результаті відбувається розширення ділянок між клапанами, в яких збирається багато крові. Разом з цим зменшується і швидкість кровотоку, з'являються ділянки, в яких кров взагалі може не рухатись, в цих ділянках частіше всього і формуються тромби. Коли людина почне активно скорочувати м'язи нижніх кінцівок, то тромби, які утворились в цих розширеннях, можуть почати мігрувати по венозному руслу і часто потрапляють до легеневої артерії. Робота м'язів нижніх кінцівок в перші дні після операції зменшує ризик тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок. І навпаки, пацієнти, які перші 3 доби після початку лікування раку, або після оперативного втручання мало рухались, мали більшу частоту тромбозів ніж активні пацієнти [5]. Проблема тромбозу нижніх кінцівок у хворих на рак є комплексною, а патогенез відбувається за механізмом «порочного кола». Встановити, який саме фактор діятиме першим – неможливо через майже одночасну дію великої кількісті хімічних та біологічних речовин на згортальну функцію крові людей хворих на рак. Хіміотерапія з застосуванням цисплатину, L-аспарганази та тамоксифену, а також підвищена експресія тканинного фактору, подобляміну та інгібітор фібринолізу пухлинними клітинами підвищують ризик розвитку венозного тромбозу. Також підвищують ризик розвитку тромбозів мікрочастинки атипових клітин, які мають розмір від 0,1 до 1 мкм в діаметрі, пухлинні агоністи тромбоцитів, прозапальні цитокіни та молекули адгезії, а також онкоасоційовані фібробласти, які секретують подопламін, та цистиїнова протеаза. В результаті чого відбуваються морфологічні зміни, які впливають на м'язовий тонус та функцію м'язів. Це приводить до порушення венозного відтоку з глибоких вен нижніх кінцівок, призводить до формування застою крові та клапанних відгалужень, де можуть утворюватися тромби [6, 7, 8, 9]. На фоні первинного порушення обмінних процесів в венах та артеріях м'язів нижніх кінцівок виникає гіпоксія. Недостатність кисню в окремих ділянках міофібрил призводить до запуску каскаду арахідонової кислоти з подальшою активацією фосфоліпази А2 і викидом в кров великої кількості простагландинів. Останні є агоністами тромбоцитів та можуть активувати нейтрофіли, які починають приклеюватись до ендотелію судин нижніх кінцівок [10]. У людей, в яких є проблеми з роботою м'язів нижніх кінцівок, тромбози зустрічаються частіше ніж в інших людей.

Порушення роботи клапанів і супутнє варикозне розширення вен нижніх кінцівок підвищують ризик появи тромбозу та формування венозних синусів. Експериментальне зменшення кровотоку по глибоких венах нижніх кінцівок призводило до появи тромбів. Крім цього, на фоні сповільненого кровотоку відбувається зменшення компресії кисню, що в свою чергу також впливає на розвиток тромбу. Тому збереження функціональності м'язової роботи може значно зменшити тромбози у хворих на рак. Гіпоксія, яка виникає в результаті порушення роботи венозного відтоку, може сприяти тромбоутворенню. В умовах гіпоксії починає виділятись фосфоліпаза А2, яка підвищує рівень простагландинів, що в свою чергу, разом з прозапальними цитокінами, запускають каскад реакцій, які приводять до згортання крові за рахунок активації тромбоцитів [11]. Формування тромбів може відбуватись не тільки в глибоких або підшкірних венах, а в судинах, які постачають м'язи кров'ю. Якщо такі тромбози відбуваються в частині судин, то м'яз продовжує виконувати свою функцію але за рахунок гіпертрофії іншої кількісті волокон. Відповідно до цього, зменшення ККД м'яза може приводити до сповільнення венозного відтоку і накопиченню крові в міжклапанних зонах. Тривала робота гіпертрофованих м'язових волокон приводить до появи зон атрофії з наступною дистрофією ділянок вражених гіпоксією. На фоні появи венозного застою, атрофії м'язових волокон та набряку, з'являється ще застій лімфи, яка створює незначну компресію на м'язові волокна, сповільнюючи відтік венозною крові. Фактори тромбозу часто взаємопоєднувані. Наприклад, пошкодження ендотеліоцитів судин на фоні викиду великої кількості тканинного фактору запускає процес появи тромбу. До всіх процесів тромбоутворення часто приєднуються прозапальні цитокіни. Враховуючи те, що в нижніх кінцівках на фоні тривалого застою, та порушення току крові по венах часто формуються асептичні запальні реакції в м'язах та підшкірній клітковині. Що в свою чергу підвищує рівень прозапальних цитокінів, які здатні активувати процеси тромбоутворення [12, 13, 14]. Незважаючи на велику кількість тромбозів, пов'язаних з пошкодженням ендотелію судин, мало хто враховує значення перебудови структури м'язів, які відіграють одну з вирішальних ролей в формуванні тромбів нижніх кінцівок. При морфологічному вивченні судин нижніх кінцівок було встановлено, що ремоделювання і ушкодження судинної стінки в комплексі приводять до опосередкованого збільшення інтими судини, відбувається зміна структури венозних клапанів та інших оболонок включаючи лейоміоцити. Всі ці процеси активно впливають і на роботу м'язів нижніх кінцівок. Але питання про те, наскільки сильно відбуваються зміни в м'язах нижніх кінцівок, і як це впливає на кровотік в цілому – залишається відкритим.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити морфологічні зміни поперечно-посмугованих м'язів і їхніх судин у пацієнтів хворих на рак різної локалізації, перебіг якого був ускладнений тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок. Перевірити закономірності між змінами в м'язових волокнах та тромбозом судин, які кровопостачають м'язи. Довести значення м'язів у розвитку тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок у людей хворих на рак підшлункової залози та ободової кишки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було проведено морфо-гістологічне дослідження м'язів нижніх кінцівок у двох групах людей, які хворіли онкологічними захворюваннями та мали тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок з подальшою міграцією тромбів. Та було обстежено 2 групи людей з раком підшлункової залози та ободової кишки, але без тромбоемболії легеневої артерії. Перша група А – 30 людей, які хворіли раком ободової кишки. Друга група Б – 24 людини, які хворіли на рак підшлункової залози. У обох групах людей проводилось лікування як хірургічне так і хіміотерапевтичне. Третя група В – 19 людей, та четверта група Г – 17 людей. Ці пацієнти отримували лікування відповідно до важкості захворювання, але

проявів тромбозу глибоких вен у них не було. Пацієнти мали різну ступінь раку, та різну гістологічну структуру пухлин. Крім того, розміри пухлин і клінічні прояви також були різні. Біохімічні показники крові у пацієнтів не мали сильних відмінностей. Загальний аналіз сечі також був без особливостей. У всіх пацієнтів матеріал було взято з різних топографічних ділянок нижніх кінцівок. В більшості випадків це була ділянка литкових м'язів. Для виготовлення гістологічних мікропрепаратів було застосовано класичні методи фіксації, ущільнення та зневоднення зрізів тканин. Для фіксації було застосовано 10 % розчин нейтрального формаліну. Після чого була виконана заливка в парафін з подальшим виготовленням зрізів. Мікропрепарати були забарвлені гематоксиліном-еозином та трихромом за методикою Малорі. Додатково використовували метод Вайгерта. Всі дії проводились по стандартному алгоритму з дотриманням усіх правил та вимог згідно авторських методик. Методика візуалізації з використанням депарафізованих зрізів дає більш чітке відображенння морфофункціональних змін ніж метод з використанням барвників [15]. З цією метою у нашій роботі використано для дослідження депарафізованих зрізів тринокуляр з поляризатором і аналізатором SEOSCAN. Субмікроскопічне дослідження проводили лише на біопсійному матеріалі. Біоптати попередньо фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища pH 7,2–7,4, приготованому на фосфатному буфері Міллоніга. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили дегідратацію матеріалу в спиртах і ацетоні та заливали в епоксидні смоли згідно загальноприйнятої методики. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі УМПТ-7, фарбували 1 % водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи фарбували метиленовим синім. Паралельно у всіх пацієнтів визначали кількість вільноциркулюючих в цитратній крові ендотеліоцитів за методикою J. Hladovez. Потім відбувалось осушування препаратів від води за допомогою спирту, ацетону та епоксидної смоли відповідно до класичних методів дегідратації гістологічних препаратів. Для ультратонкого зрізування використано УМПТ-7 та фарбування по методу Рейнольдса. Мікроскопія була проведена за допомогою електронного мікроскопу ПЕМ-125к. Всім пацієнтам було проведено дослідження едотеліоцитів по методу J. Hladovez. Для мікроскопічного дослідження застосовували мікроскоп SEOSCAN. Зображення з мікроскопа було виведено на монітор комп'ютера за допомогою VISION Color CCD Camera. Для того, щоб комп'ютер працював в режимі відеорегістратору і записував дані з камери, було використано програму Inter VideoWinDVR.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У двох групах людей, які померли внаслідок міграції тромбів з вен нижніх кінцівок до легеневої артерії, було виявлено чіткі дистрофічні зміни м'язових волокон зі звуженням всіх артеріол та сильним розширенням венозних судин. У третій та четвертій групі людей, смерть яких не пов'язана з тромбоутворенням, було виявлено зміни в м'язових волокнах, але характер таких змін був менш виражений, ніж у пацієнтів першої та другої групи та свідчив про початкову стадію змін та субкомпенсаторні процеси в самих волокнах та судинах цих м'язів. Всі клітини мали виражений набряк та гемодинамічні порушення у вигляді застою крові та тромбозу. У всіх венозних судинах препарату було виявлено пошкодження ендотелію, яке може свідчити про наявність тромбозу в венозних судинах, які несуть кров від м'язів. Потрібно відмітити, що в чотирьох групах пацієнтів м'язові волокна забарвлювались нерівномірно, в результаті візуалізувалась специфічна картина схожа на мозаїку. Посмугованість волокон не мала чіткості, вся цитоплазма була однорідно забарвленою. Такі зміни часто спостерігаються при атрофії або дистрофії частини ділянок препарату. Повздовжні зрізи показали хаотичність розміщення волокон та ділянки хаотичної деформації за ходом волокон та їх поділом. Велика

кількість волокон мала ознаки гіпертрофії на фоні атрофії інших волокон, що може свідчити про компенсаторну функцію збережених м'язових клітин. Під час дослідження в поляризованому світлі візуалізувались ділянки стоншення ізотропних дисків та, як наслідок, зближення анізотропних дисків між собою. Спостерігались великі осередки анізотропії та фрагментації (рис. 1).

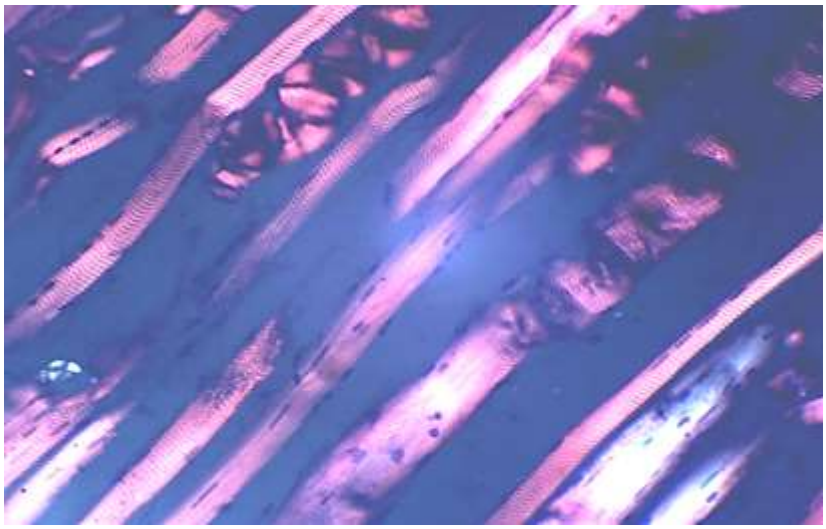

Рис. 1. Ділянки посилення анізотропії А-дисків і ділянки зближення анізотропних дисків через стоншення ізотропних, також осередки суцільної анізотропії та фрагментації. Поляризаційна мікроскопія. Х120

Дослідження у світлі гарно відображає довготривалість процесу та наявність тривалої запальної реакції, яка привела до часткової дисфункції м'язів нижніх кінцівок. У семи пацієнтів з першої групи А, п'ятьох з другої групи Б, трьох з третьої групи В та чотирьох з групи Г виявлено ділянки часткової відсутності світіння А-дисків і прояви пошкодження м'язових волокон та початок їх цитолізу (рис. 2).

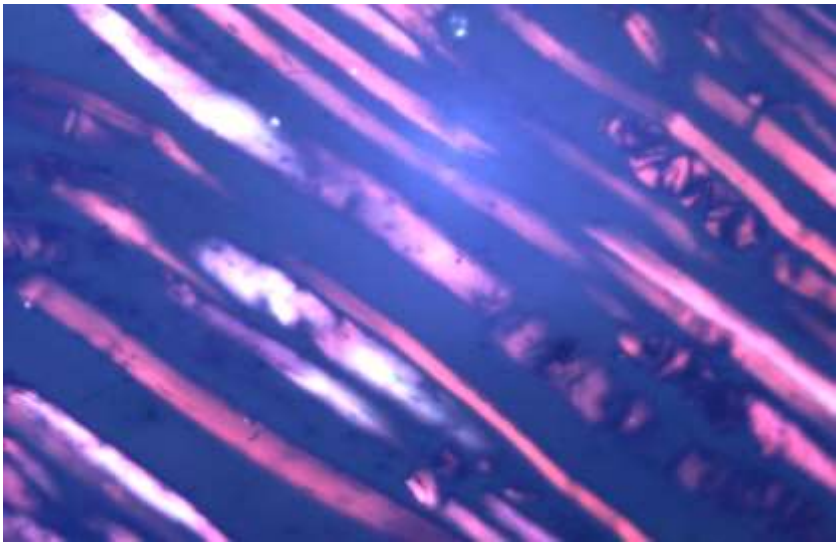

Рис. 2. Нерівномірність товщини м'язових волокон, фрагментація та міоцитоліз. Поляризаційна мікроскопія. Х 120.

Така картина свідчить про тривале запалення та ушкодження 1–3 ступеня. В перспективі це може приводити до появи зон заміщення м'язових волокон сполучною тканиною. Під час поляризаційної мікроскопії чітко виражене контрактурне пошкодження 2–4 ступеня. Виявлено великі зони міоцитолізу з подальшим розпадом м'язових волокон і формуванням запальних змін.

У 11 пацієнтів з групи А, 8 із групи Б, 3 з групи В, та 2 з групи Г були зміни 3–4 ступеня з повною відсутністю світіння А-дисків. В цих пацієнтів також були більш виражені зони міоцитолізу і клінічні прояви тромбозу були більш виражені, ніж в інших пацієнтів з цих чотирьох груп. Строма препаратів мала ознаки периваскулярного і інтерстиціального набряку з втягненням в процес колагенових волокон. На фоні цього з'явились зони нейтрофільної інфільтрації і порушення реологічних функцій клітинної та міжклітинної рідини. Все це можна розцінювати як тривалий процес, що призвів до незворотних змін в судинній стінці, підвищення її проникності та руйнування ендотеліального та субендотеліального шарів (рис. 3).

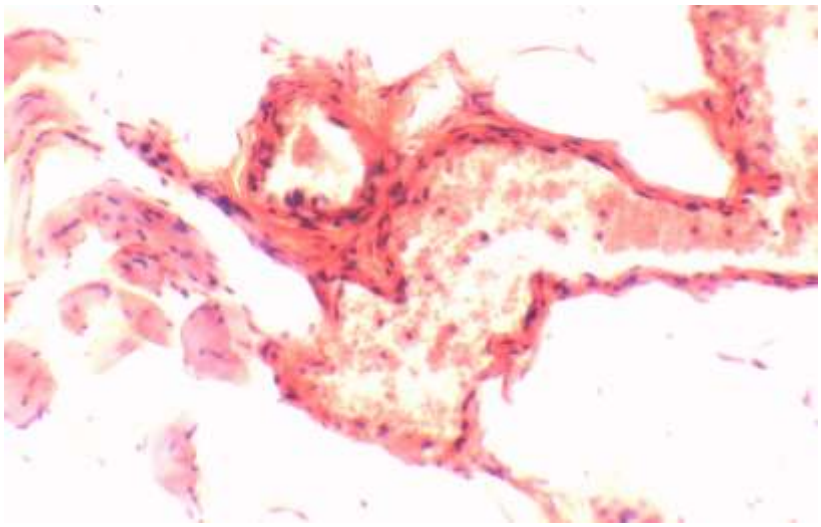

Рис. 3. Повнокрів'я венули, десквамація ендотеліоцитів, периваскулярний набряк. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Х 240.

Було також підраховано кількість вільноциркулюючих ендотеліоцитів, рівень яких склав $6,5 \pm 0,2 \times 10^4$/л.

Це має важливе значення, так як було досліджено, що при гострих тромбозах рівень вільноциркулюючих ендотеліоцитів був значно вищий, ніж в інших групах ($p < 0,001$) і становив $9,4 \pm 0,5 \times 10^4$/л.

Порівняння пошкоджень м'язових волокон та ступінь цих пошкоджень у пацієнтів з різних груп надані в табл. 1

Таблиця 1

Порівняння пошкоджень м'язових волокон та ступінь цих пошкоджень у пацієнтів з різних груп

Група	Кількість (%) пацієнтів з контратурними змінами м'язових волокон 1–3 ступеня	Кількість (%) пацієнтів з контратурними змінами м'язових волокон 3–4 ступеня	Кількість пацієнтів з міоцитолізом та втратою м'язових волокон з подальшою компенсаторною гіпертрофією
А	23,3 %	36,6 %	19 %
Б	20,83 %	33 %	22,1 %
В	15,78 %	15,78 %	10,52 %
Г	21,05 %	10,52 %	5,26 %

Загалом, зміни у всіх пацієнтів, яким проводилось дослідження, можна описати так: зміни гістоархітектоніки всіх м'язових волокон на фоні атрофічно-дистрофічних змін. Чітко видно судинні розлади, які виникають на фоні порушення кровотоку в судинах, що кровопостачають самі м'язові волокна. В першу чергу це спазми артеріол, розширення венул, загальний набряк міжклітинної рідини та преваскулярних зон. При досліджені змінених судин було виявлено зміни ендотеліоцитів, які зазнали десквамації. Схожі прояви виникають в великих венозних судинах нижніх кінцівок, що свідчить про циклічність цих вражень і включення в цей процес м'язів нижніх кінцівок. Під час електронної мікроскопії було виявлено чіткі дистрофічні та атрофічні явища всіх органел. Можна припустити, що такі зміни пов'язані з постійним збільшенням кількості внутрішньоклітинної рідини за рахунок порушення проникності судин нижніх кінцівок. Інші органели були деформовані і мали значну кількість порожнин з рівними краями, але різної форми. В мітохондріях зафіксовані зони просвітлення і часткового пошкодження крист, що значно впливало на енергетичні процеси міофібрил (рис. 4). Ядра клітин мали змінену атипову форму та нечіткі краї через випинання каріолеми. Всі ці ознаки вказують на тривалі гемодинамічні та циркуляторні зміни в клітинах. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки мали зони деформації та розширень, в яких утворювались порожнини атипової форми. В препаратах було виявлено первинні і вторинні лізосоми, які вільно розташовувались в цитоплазмі і були максимально наближені до комплексу Гольджі. В центрі нуклеоплазми знаходиться електронно-прозора каріоплазма. Також візуалізуються широкі ділянки конденсованої осміофільної каріоплазми. Всі ці ознаки також вказують на контрактурні зміни на фоні порушення циркуляції венозної та артеріальної крові.

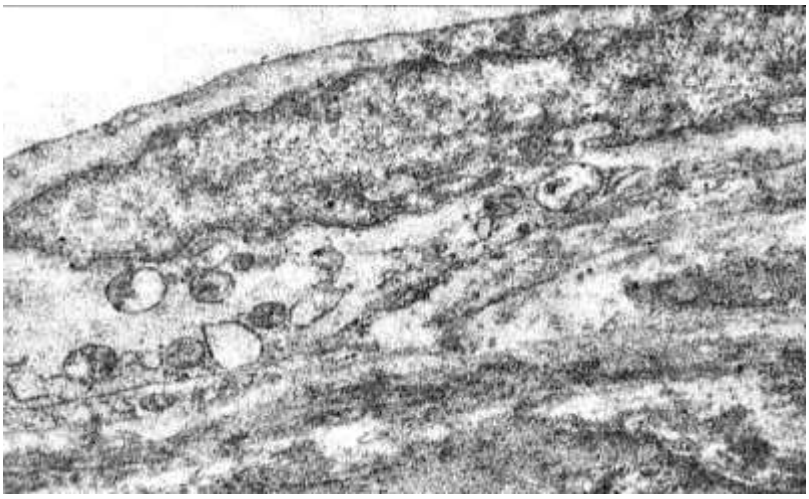

Рис. 4. Деструкція мітохондрій, конденсація хроматину, інвагінації ядерної мембрани, просвітлення нуклеоплазми. Ультраструктура ендотеліоцита. Х 30000.

А зважаючи на те, що м'язи нижніх кінцівок грають вагому роль в транспортуванні венозної крові до правих відділів серця, то порушення їхньої роботи і морфологічні зміни можуть вважатися важливою ланкою в патогенезі венозного тромбозу у онкологічних хворих з ураженням ободової кишки або підшлункової залози. Потрібно доповнити, що важливим чинником появи цих змін являються ендотеліоцити, а саме їхня дисфункція. Оголення базальної мембрани може бути тригерним фактором в порушенні гемодинаміки і подальшому розвитку дисфункції венозних судин. Крім того, пацієнти з третьої та четвертої груп, в відносно меншій кількості мали також ушкодження м'язової та судинної структури, що свідчить про важливу роль онкологічного процесу в зміні

гістологічної структури м'язів нижніх кінцівок. Це в свою чергу вказує на підвищений ризик появи тромбозів у всіх пацієнтів з онкологічним процесом в підшлунковій залозі та ободовій кишці.

ВИСНОВКИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У людей з раком підшлункової залози та/або ободової кишки виявлені значні гемодинамічні, гіпертрофічні, дистрофічні та атрофічні зміни м'язових волокон. Зміни в м'язах та судинах починаються майже у всіх пацієнтів, навіть якщо ознаки тромбозу підшкірних вен відсутні. Наявні ознаки системного впливу пухлини на судини та гемодинаміку в нижніх кінцівках. Ці зміни приводили до запальної реакції і часткової втрати функції м'язу. З наростанням атрофічних та дистрофічних змін частина м'язових волокон замінювалась сполучною тканиною, а ті частини що залишились, збільшувались в розмірах для компенсації втрат. Дані дослідження свідчать, що ці зміни неопосередковано пов'язані з руйнуванням ендотеліоцитів та оболонок судин, що приводить до периваскулярного набряку, зміни структури м'язових волокон та порушення одного з механізмів венозного відтоку від нижніх кінцівок. Зважаючи на проведене експериментальне дослідження, можна вважати, що ремоделювання м'язових волокон з подальшим порушенням їхньої функції веде до сповільнення венозного відтоку, пошкодження судин та збільшення тромбоутворення в венах нижніх кінцівок у хворих онкологічними захворюваннями. Загальні зміни та переформатування, які відбуваються в судинах нижніх кінцівок, являються передбачуваною реакцією на пухлинний процес. Саме тому зміни в м'язах є актуальною проблемою при всіх онкологічних захворюваннях, і потребують подальшого вивчення з застосуванням гістологічного аналізу та клінічних даних. Але потрібно зауважити і той факт, що пацієнти, у яких було взято матеріал, мали різний вік, розмір пухлини, тривалість хвороби та підходи до лікування. Лише той факт, що зміни у м'язах мають дуже схожий характер, говорить про загальний системний вплив пухлинного росту на мікроциркуляцію і вени нижніх кінцівок, що підтверджують дані з таблиці 1.

ПЕРСПЕКТИВИ МАЙБУТНІХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Враховуючи отримані дані про зміни в м'язах та їхніх судинах, і те, як це впливає на розвиток тромбів, у ракових хворих потрібно провести додаткові дослідження у людей, які не мають ракових захворювань, але страждають на варикозне розширення вен нижніх кінцівок і мають ускладнення у вигляді тромбозу. Вивчення процесу та послідовності атрофічно-дистрофічних змін м'язів дасть можливість розробити чіткі алгоритми профілактики тромбоутворенням за допомогою покращення обмінних та геодинамічних процесів в м'язах нижніх кінцівок. При умові успішності майбутніх досліджень, з'явиться можливість додаткової профілактики венозних тромбозів у хворих на рак. Крім того, потрібно провести подібні дослідження у онкологічних хворих з іншою локалізацією пухлини, аби зрозуміти, який із багатьох чинників тромбозу впливає більше: розташування пухлини чи її гістологічна будова. Побудова правильних профілактичних заходів у онкохворих дозволить значно знизити смертність від тромбозу легеневої артерії, який часто виникає на фоні початку консервативного лікування, або після хірургічного видалення пухлини. Також потрібно врахувати зміни які можуть відбуватись в венозних анастомозах та венах-перфорантах, через які підшкірні вени скидають кров до глибоких вен. При умові сповільнення кровотоку та дистрофічних змін м'язів, саме в цих венах можуть формуватися тромби, які потім мігрують до глибоких вен [16].

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ

Автор гарантує, що він не отримував жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результат роботи.

REFERENCES

1. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Feb 10; 38 (5): 496–520. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31381464.
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost. 2007 Apr; 5 (4): 692–9. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x. PMID: 17367492.
3. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 2013: 684–91. https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.684. PMID: 24319253.
4. Rumbaut RE, Thiagarajan P. Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. PMID: 21452436.
5. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol. 2007 Apr;44 (2): 62–9. https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2007.02.004. PMID: 17433897; PMCID: PMC2020806.
6. Andrén-Sandberg A, Lecander I, Martinsson G, Astedt B. Peaks in plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentration may explain thrombotic events in cases of pancreatic carcinoma. Cancer. 1992 Jun 15; 69 (12): 2884–7. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920615)69:12<2884::aid-cncr2820691204>3.0.co;2-s;2-s. PMID: 1591681.
7. Shindo K, Aishima S, Ohuchida K, Fujiwara K, Fujino M, Mizuuchi Y, Hattori M, Mizumoto K, Tanaka M, Oda Y. Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts enhances tumor progression of invasive ductal carcinoma of the pancreas. Mol Cancer. 2013 Dec 20; 12 (1): 168. https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-168. PMID: 24354864; PMCID: PMC3916072.
8. Raasi S, Mielicki WP, Gordon SG, Korte W. Properties of proteins in cancer procoagulant preparations that are detected by anti-tissue factor antibodies. Arch Biochem Biophys. 2004 Aug 15; 428 (2): 131–5. https://doi.org/10.1016/j.abb.2004.05.017. PMID: 15246868.
9. Haas SL, Jesnowski R, Steiner M, Hummel F, Ringel J, Burstein C, Nizze H, Liebe S, Löhr JM. Expression of tissue factor in pancreatic adenocarcinoma is associated with activation of coagulation. World J Gastroenterol. 2006 Aug 14; 12 (30): 4843–9. https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i30.4843. PMID: 16937466; PMCID: PMC4087618.
10. Kubes P, Ibbotson G, Russell J, Wallace JL, Granger DN. Role of platelet-activating factor in ischemia/reperfusion-induced leukocyte adherence. Am J Physiol. 1990 Aug; 259 (2 Pt 1): G300–5. https://doi.org/10.1152/ajpgi.1990.259.2.G300. PMID: 2166441.
11. Caplan MS, Adler L, Kelly A, Hsueh W. Hypoxia increases stimulus-induced PAF production and release from human umbilical vein endothelial cells. Biochim Biophys Acta. 1992 Oct 30; 1128 (2–3): 205–10. https://doi.org/10.1016/0005-2760(92)90309-j. PMID: 1420292.
12. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. Best Pract Res Clin Haematol. 2009 Mar; 22 (1): 49–60. https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.12.009. PMID: 19285272.
13. Kanno K, Hirata Y, Imai T, Iwashina M, Marumo F. Regulation of inducible nitric oxide synthase gene by interleukin-1 beta in rat vascular endothelial cells. Am J Physiol. 1994 Dec; 267 (6 Pt 2): H2318–24. https://doi.org/10.1152/ajpheart.1994.267.6.H2318. PMID: 7528993.
14. Johnson A, Phelps DT, Ferro TJ. Tumor necrosis factor-alpha decreases pulmonary artery endothelial nitrovasodilator via protein kinase C. Am J Physiol. 1994 Sep; 267 (3 Pt 1): L318–25. https://doi.org/10.1152/ajplung.1994.267.3.L318. PMID: 7943258.
15. Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. J Thromb Haemost. 2019 Feb; 17 (2): 271–282. https://doi.org/10.1111/jth.14360. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30618125; PMCID: PMC6932746.
16. Bacon JL, Dinneen AJ, Marsh P, Holdstock JM, Price BA, Whiteley MS. Five-year results of incompetent perforator vein closure using TRans-Luminal Occlusion of Perforator. Phlebology. 2009 Apr; 24 (2): 74–8. https://doi.org/10.1258/phleb.2008.008016. PMID: 19299275.

THE ROLE OF THE MUSCULAR SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS OF THE LOWER EXTREMITIES IN CANCER PATIENTS

Petro Bodnar

Introduction. Thrombosis occurs in 15 % of cancer patients, most of these thrombosis is localized in the venous system of the lower extremities. In addition to biological and chemical factors that increase

thrombosis, changes in the muscles of the lower extremities play an important role. Disorders of hemodynamic and metabolic processes in the muscles of the lower extremities lead to morphological changes and increase the risk of thrombosis in cancer patients.

The aim of the study. Investigate morphological changes in the muscles of the lower extremities and evaluate their role in the formation of thrombosis in cancer patients.

Materials and methods. Histological examination of 90 patients, which were divided into four groups depending on the location of the cancer process and the cause of death. The first group A – 34 patients with colon cancer, the second group B – 20 patients with pancreatic cancer, patients from these groups died as a result of thromboembolism. Group B – 19 patients, and group G – 17 patients - people whose cause of death was not thromboembolism. The analysis of biomaterial by means of histological and polarization methods of research is carried out. Additionally, electron microscopy of the obtained biopsy materials was performed. The number of citrate blood endothelial cells was determined in all subjects according to the method of J. Hladovez.

Research results and their discussion. The study revealed a large number of morphological changes in blood vessels and muscle fibers. The data obtained indicate that patients with cancer of the pancreas and colon have significant changes in the endothelial lining of the venules and areterioles. All cells have signs of interstitial edema, changes in organelles and signs of hemodynamic disturbances. In some areas, there were complete atrophy of some muscle fibers and compensatory hypertrophy of others. Studies have shown areas of sarcoplasmic homogenization and myocytolysis.

Conclusions. In the case of cancer of the pancreas or/and colon, there is significant damage to the endothelium of the vessels of the lower extremities, there are dystrophic-atrophic changes in the muscles with impaired function. Cells suffer from interstitial and perivascular edema, there are contractures of change, myocytolysis. Morphological changes lead to disruption of their function of damage, myocytolysis and remodeling of muscle fibers. The result is an increased risk of thrombosis with subsequent thrombus consideration and a possible risk of pulmonary embolism.

KEY WORDS: thrombosis, cancer patients, lower extremity muscles, pulmonary embolism

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Petro Bodnar, PhD, MD, Associate Professor, L. Ya. Kovalchuk Department of Surgery No 1, Urology, Minimally Invasive Surgery I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 1, Svobody sq., Ternopil**,** Ukraine, e-mail: ztrololoz@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9285-6516, Researcher ID: C-7601-2016, Scopus Author ID: 57203426626

РОЛЬ МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ

Боднар П. Я.

Введение. Тромбоз встречается у 15 % онкологических больных, большая часть этих тромбов находится в венозной системе нижних конечностей. Кроме биологических и химических факторов, которые усиливают тромбообразование, ключевую роль играют мышцы нижних конечностей. Нарушение гемодинамических и метаболических процессов в мышцах нижних конечностей ведет к морфологическим изменениям и повышает риск тромбообразования у онкологических больных.

Цель исследования. Исследовать морфологические изменения мышц нижних конечностей и оценить их роль в формировании тромбозов у онкологических пациентов.

Материалы и методы. Проведено исследование с 90 пациентами с онкологическим процессом, которые были разделены на 4 группы: группа Первая группа А – 34 пациента больные раком ободочной кишки, вторая группа Б – 20 пациентов больных раком поджелудочной железы. Причиной смерти больных из этих групп была тромбоэмболия. Были обследованы 19 больных из группы В и 17 больных из группы Г. Причина смерти этих пациентов не была связана с тромбоэмболией. Проанализировано биоматериал при помощи гистологического и поляризационного методов исследования. Было проведено электронную микроскопию полученных биопсийных материалов. Во всех исследованиях было определено количество эндотелиоцитов цитратной крови по методу J. Hladovez.

Результаты исследования и дискуссия. Во время исследования было зафиксировано большое количество морфологических изменений мышечных волокон. Полученные данные свидетельствуют о том, что больные раком поджелудочной железы и ободочной кишки имеют значительные нарушения в эндотелии сосудов нижних конечностей. Все мышечные клетки имеют признаки интерстициального и

периваскулярного отека, изменения в органеллах и значительное нарушение гемодинамики. В отдельных участках обнаружено полную атрофию и компенсаторную гипертрофию мышечных волокон. Исследования показали гомогенизацию саркоплазмы и миоцитолиз.

Выводы. При заболеваниях раком поджелудочной железы и ободочной кишки появляются значительные изменения в виде деструкции эндотелия в сосудах нижних конечностей. Происходят дистрофически-атрофические изменения в мышцах, нарушается их функция. Клетки страдают от интерстициального и периваскулярного отека, возникают контрактурные изменения и ремоделирование мышечных волокон. Результатом является повышенное тромбообразование с возможной миграцией тромбов и тромбозом лёгочной артерии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоз, онкобольные, мышцы нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии

ІНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Боднар Петр Ярославович, кандидат медицинских наук, доцент, кафедры хирургии № 1 по урологии и малоинвазивной хирургией имени Л. Я. Ковальчука, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, площадь Свободы, 1, Тернополь, Украина, e-mail: ztrololoz@ukr.net, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9285-6516, Researcher ID C-7601-2016, Scopus Author ID 57203426626

Conflicts of interest: *author has no conflict of interest to declare.*
Конфлікт інтересів: *відсутній.*
Конфликт интересов: *отсутствует.*

Отримано: 22.041.2021 року
Прийнято до друку: 24.05.2021 року