

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ*Ю.В.Булавкин, Л.В. Курашвили, С.А. Ситникова, Н.Ф. Беседина, В.Э. Олейников**Кафедра клинической лабораторной диагностики (зав. - Р.П. Савченко) Пензенского института усовершенствования врачей, Областной онкологический диспансер (главврач — Ю.В. Булавкин), г. Пенза*

Злокачественные опухоли обладают высокими тромбогенными свойствами. Активированные тромбоциты, тромбин, фибрин, образующиеся при внутрисосудистой активации коагуляционного гемостаза, влияют на рост опухоли и метастазирование и могут привести к тромбозу [1]. Свертывающая и противосвертывающая системы крови играют ключевую роль в патогенезе осложнений, и своевременная коррекция отклонений в системе гемостаза позволит снизить их количество [3]. Интенсивная полихимиотерапия приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности, что значительно ухудшает качество жизни больных и требует медикаментозной коррекции.

Цель работы: оценка влияния химиотерапии на параметры гемостаза у больных раком молочной железы после лучевой терапии и мастэктомии.

Обследованы 20 больных раком молочной железы 2—3-й стадии и 20 здоровых доноров. Больным была назначена лучевая терапия с последующей радикальной мастэктомией. Через 3 недели (в среднем) после оперативного вмешательства приступили к курсу химиотерапии по схеме CMF: циклофосфан (100 мг/м²), метотрексат (30 мг/м²), 5-фторурацил (600 мг/м²). Больных обследовали до химиотерапии, в середине цикла лечения, в конце и через месяц после окончания получения CMF. Функциональное состояние гемостаза изучали на автоматизированной системе (оценка электрокоагулограммы по индексам), а биохимические показатели свертывания плазмы крови — мануальным методом. В указанные сроки систему гемоконцентрации оценивали путем записи электрокоагулограмм крови и

плазмы на отечественном электрокоагулографе Н-344 с одновременным исследованием биохимических показателей свертывания и противосвертывания.

За основу оценки показателей электрокоагулограммы был взят алгоритмический метод, разработанный Саратовским НИИТО [2]. У больных были исследованы следующие показатели: начало (Т₁) и конец (Т₂) коагуляции крови, время образования сгустка (Т), фибринолитическая активность (Fa), уровень фибриногена по показателю (Ao) и величина гематокрита (Ht) по максимальной амплитуде кривой электрокоагулограммы цитратной крови. Показатели, характеризующие процесс свертывания, определяли в цитратной крови и в плазме, затем рассчитывали отношение одноименных показателей крови и плазмы (табл. 1).

Для оценки состояния коагулянтной, антикоагулянтной систем и фибринолиза были использованы следующие биохимические показатели: активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, антитромбин-III (АТ-III), эуглобулиновый лизис (ЭЛ), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), XIIa-калликреин зависимый фибринолиз (XIIa-КЗФ). В работе использовали универсальные наборы фирмы "Технология Стандарт" (г. Барнаул). Полученные данные обработаны статистически с помощью пакетов прикладных программ "Medstat" и "Microsoft Excel" с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и χ^2 . Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

С помощью электрокоагулографических и биохимических методов у обследо-

Таблица 1

**Динамика коагулологических показателей у 20 больных раком молочной железы
в процессе лечения (М ± m)**

Показатели	Здоровые доноры	Больные			
		до химиотерапии	в середине цикла	в конце цикла	через один месяц
T ₁ крови, с	170,0 ± 9,4	204,0 ± 15,8	221,0 ± 20,5*	223,0 ± 23,9*	191,0 ± 15,2*
T ₁ плазмы, с	138,0 ± 13,8	138,0 ± 13,8	153,0 ± 15,8*	162,0 ± 17,2*	171,0 ± 16,7*
T ₂ крови, с	460,0 ± 22,5	344,5 ± 25,0	382,0 ± 36,4*	342,0 ± 20,0*	364,0 ± 23,8*
T ₂ плазмы, с	410,0 ± 31,0	327,0 ± 24,0	288,0 ± 21,0*	367,0 ± 23,0*	379,0 ± 24,0*
T крови, с	315,0 ± 30,0	133,5 ± 12,0	116,0 ± 10,0*	144,0 ± 13,0*	151,0 ± 20,0*
T плазмы, с	275,0 ± 28,0	174,5 ± 16,0	149,8 ± 14,0*	188,5 ± 17,2*	206,5 ± 17,1*
T ₁ крови / плазмы	1,25—3,2	1,66 ± 0,1	1,55 ± 0,1*	1,57 ± 0,01*	1,45 ± 0,12*
T ₂ крови / плазмы	1,25—3,2	1,1 ± 0,06	1,19 ± 0,09*	1,1 ± 0,07*	1,1 ± 0,078*
T крови / плазмы	1,25—3,2	0,76 ± 0,04	0,77 ± 0,042*	0,76 ± 0,04*	0,73 ± 0,04*
Ht, л/л	0,32—0,39	0,35 ± 0,01	0,34 ± 0,012*	0,33 ± 0,012*	0,328 ± 0,017*
Fa, %	137,5 ± 22,5	102,9 ± 4,5	105,0 ± 4,6*	110,0 ± 4,0*	116,7 ± 4,2**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — достоверность по отношению к данным больных до химиотерапии.

Таблица 2

**Динамика биохимических коагулологических показателей у 20 больных раком молочной железы
в процессе лечения (М ± m)**

Показатели	Здоровые доноры	Больные			
		до химиотерапии	в середине цикла	в конце цикла	через один месяц
АЧТВ, с	37,8 ± 0,43	34,5 ± 0,46	35,1 ± 0,24**	36,3 ± 0,3***	37,2 ± 0,22***
ПВ, с	17,1 ± 1,0	13,3 ± 1,01	12,29 ± 0,81*	15,06 ± 1,6*	15,48 ± 2,08**
Тромбиновое время, с	15,0 ± 0,9	13,3 ± 0,3	12,9 ± 0,5	13,5 ± 0,6	13,5 ± 0,8
Фибриноген, г/л	2,44 ± 0,08	5,7 ± 0,9	5,52 ± 1,08	5,23 ± 1,04	4,8 ± 0,9
АТ-III, %	106,5 ± 1,6	81,6 ± 1,2	82,0 ± 9,7	83,0 ± 2,6	82,0 ± 1,58
Эуглобулин.лизис сгустка, мин	210,0 ± 27,5	212,0 ± 5,6	219,0 ± 4,5	208,0 ± 3,6	219,0 ± 2,9
XIIa-KЗФ, мин	7,0 ± 2,1	14,6 ± 1,75	14,2 ± 1,5	14,0 ± 1,44	13,7 ± 1,38
РФМК, мг/л	35,0 ± 0,25	57,0 ± 0,18	56,9 ± 0,22	55,0 ± 0,2***	52,0 ± 0,17***

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ достоверность по отношению к данным больных до химиотерапии.

дованных больных был выявлен неблагоприятный исходный коагуляционный фон, т.е. признаки активации внутрисосудистой коагуляции. До химиотерапии электрокоагулографическими методами установлено начало коагуляции на 204,0 ± 22,9 с (у доноров — 170,0 ± 9,4 с) и ее конец на 344,5 ± 25 с (у доноров — 460,0 ± 22,5 с). Время образования сгустка крови в группе здоровых доноров составляло 315,0 ± 30 с, у больных до химиотерапии — 133,5 ± 12 с. Fa у доноров была равна 137,5 ± 4,6%, а у больных до химиотерапии — 102,9 ± 4,5%.

Биохимическими методами исследования коагуляционного гемостаза также зарегистрировано повышение потенциала свертывания (АЧТВ, ПВ) на фоне гиперфибриногенемии, увеличения

РФМК, снижения АТ-III, уменьшения фибринолитического потенциала плазмы (ЭЛ) и ослабления активности XIIa-KЗФ (табл. 2).

В середине цикла химиотерапии T₁ равнялся 221,0 ± 20,5 с, а в конце лечения — 223,0 ± 23,9 с. Через месяц гиперкоагуляционный фон повысился, стал более выраженным и соответствовал 191,0 ± 15,2 с. В середине цикла T₂ был равен 382,0 ± 36,4 с, в конце курса лечения — 342,0 ± 20,0 с, через месяц — 364,0 ± 23,8 с, а T в эти же сроки у больных контрольной группы равнялся соответственно 116,0 ± 10 с, 144,0 ± 13 с, 151,0 ± 20 с. Хронометрические характеристики процесса свертывания (T₂ и T) крови и плазмы были меньше нормы и имели слабо выраженную тенденцию к

нормализации. В 70% случаев у больных раком молочной железы минимальная амплитуда кривой электрокоагулограммы плазмы составляла 2 мм, что свидетельствовало о резком повышении уровня фибриногена и высокой тромбогенной опасности.

Отношение величин продолжительности свертывания крови (Т_{кр}) и плазмы (Т_{пл}) колебалось в пределах 0,73—0,76, то есть было меньше 1, что дает право предполагать наличие имеющейся латентной формы синдрома ДВС.

При латентном синдроме ДВС необходимо исключить переход его в острую фазу. Для этого вводится расчет величины гематокрита с помощью значения максимальной амплитуды электрокоагулограммы цитратной крови. Этот показатель у больных раком молочной железы до химиотерапии составлял 0,35, во время проведения — 0,328, то есть был близок к норме, что позволило нам исключить переход синдрома ДВС в острую фазу.

Уровень фибриногена и Fа определяли по электрокоагулограмме, используя значение минимальной амплитуды плазмы и на 10-й минуте после начала ректракции и фибринолиза. Fа у этих больных была ниже нормы и колебалась в пределах 105,0 4,6%, 110,0 4,0%, 116,7 4,2% ($p < 0,01$) соответственно этапам обследования, что опять свидетельствует о высокой опасности развития тромбозов у больных раком молочной железы. На основании данных электрокоагулографии была также установлена депрессия фибринолиза.

Отсутствие существенных достоверных изменений в показателях электрокоагулограмм в ходе химиотерапии (отклонения не более 10%) служит признаком высокого риска развития тромбозов у больных. Интенсивная химиотерапия после мастэктомии не устраняла гиперкоагуляционный потенциал у больных, а усугубляла его в процессе лечения (табл. 1).

Дефицит АТ-III обусловлен внутрисосудистой активацией плазменных фак-

торов свертывания крови. В результате повышения потенциала свертывания крови в фазе тромбопластинообразования АТ-III расходовался на инактивацию тромбина в сосудистом русле. ЭЛ оценивает состояние плазминовой системы и зависит от концентрации фибриногена в крови, изменение его уровня (219,0 4,5 мин) свидетельствует о снижении фибринолитического потенциала плазмы крови.

В плазме здоровых доноров концентрация фибриногена составляла 2,44 0,08 г/л. У больных раком молочной железы его уровень до химиотерапии достигал 5,7 0,9 г/л, превышая нормальный уровень на 114% ($p < 0,001$), в середине цикла — на 130% ($p < 0,001$), в конце цикла — на 118% ($p < 0,001$) и через месяц — на 100% ($p < 0,001$). Достоверность показателя рассчитана по отношению к данным здоровых доноров. Колебания показателя по отношению к состоянию до химиотерапии были недостоверными.

При исследовании РФМК установлено повышение их уровня абсолютно у всех больных. В исходном состоянии РФМК превышали содержание их у доноров на 57% ($p < 0,001$), в середине лечения — на 51% ($p < 0,001$), в конце — на 62% ($p < 0,001$) и через месяц — на 43% ($p < 0,001$), колебания по отношению к состоянию до начала химиотерапии были недостоверными. Повышение концентрации РФМК в плазме крови больных свидетельствовало о тромбинемии (табл. 2).

Таким образом, химиотерапия не оказывала влияния на биохимические, коагулогические показатели больных раком молочной железы. У пациентов обследованной группы на фоне гиперфибриногенемии также регистрировались повышение потенциала свертывания (АЧТВ, ПВ), РФМК, снижение уровня АТ-III (расходуемого на инактивацию тромбина в сосудистом русле), фибринолитического потенциала плазмы по ЭЛ, активности XIIa-KЗФ.

Данные биохимических исследований состояния коагуляционного гемостаза

подтверждают электрокоагулографические показатели, что позволяет сделать вывод о наличии латентного синдрома ДВС у всех обследованных больных раком молочной железы.

Установлена более высокая частота выявления изменений функционального состояния гемостаза при электрокоагулографических исследованиях крови по сравнению с биохимическими тестами. Изменения коагулологических показателей при патологических состояниях отмечены и другими авторами [2].

Наши исследования (повышение потенциала свертывания крови на фоне гиперфибриногенемии, увеличение РФМК и снижение АТ-III, депрессия фибринолиза) позволяют констатировать наличие гиперкоагуляционного синдрома и тромбофилического состояния у всех больных раком молочной железы на фоне проводимой химиотерапии. Полученные нами результаты сопоставимы с исследованиями Clogeti [4], в рандомизированных выборках которого химиотерапия и лучевое лечение повышали риск возникновения тромбоэмболических осложнений. Автор считает, что депрессия фибринолиза, развивающаяся у пациентов, носит защитный характер и предупреждает процесс активного метастазирования. Направленность изменений наиболее информативных признаков подчеркивается характерной для больных раком молочной железы склонностью к увеличению коагуляционного потенциала, тромбинемии и депрессии фибринолиза.

Анализ нашей работы показал, что запись электрокоагулограмм цитратной крови и плазмы остается объективным и наглядным методом в оценке реальных гемокоагуляционных сдвигов.

ВЫВОДЫ

1. У всех больных раком молочной железы выражены признаки внутрисудистой активации коагуляционного

гемостаза (усиление тромбопластиновой активности, гиперфибриногенемия, увеличение РФМК, депрессия фибринолиза), которые сохраняются в процессе химиотерапии.

2. Электрокоагулографическое исследование цитратной крови и плазмы является простым и быстрым дополнительным методом оценки реальных гемокоагуляционных сдвигов (гиперкоагуляции, депрессии фибринолиза) системы гемостаза.

3. Длительная хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, дефицит АТ-III, высокий уровень РФМК являются свидетельством того, что у больных раком молочной железы имеют место гиперкоагуляционный синдром и тромбофилическое состояние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда М.В. //Росс. онкол. журн. — 2001. — № 5. — С. 53.
2. Коришнов Г.В., Коришнов А.Г. Автоматизированная диагностика нарушений системы гемостаза в травматологии и ортопедии. — Саратов, 1999.
3. Семглазова Т.Ю., Гершанович М.А. //Вопр. онкол. — 2000. — № 3. — С. 298—302.
4. Clagetti G.P., Frederick A. et al. // Chest. — 1998. — Vol. 114.

Поступила 16.07.03.

CHANGES OF HEMOCOAGULATION AND FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER DURING TREATMENT

Yu.V. Bulavkin, L.V. Kurashvili, N.F. Besedina,
S.A. Sitnikova, V.E. Oleinikov

S u m m a r y

The effect of chemotherapy on hemostasis parameters is studied in patients with breast cancer after radiation therapy and mastectomy. The increase of blood coagulation potential and decrease of fibrinolytic system activity were noted in all patients before chemotherapy. Reliable steps relative to the state before chemotherapy were not established during chemotherapy in patients with breast cancer by electrocaulogram data. This serves as an indication of high risk of thromboses development in patients. Prolonged chronometric hypercoagulation, antitrombin III deficit and high values of fibrin monomer complexes in all examined persons show the presence of latent intravascular coagulation syndrome during polychemotherapy.