

имеет более щадящий характер для пациента, вызывает меньше побочных явлений и позволяет провести полноценное эндоскопическое исследование толстой кишки.

#### Библиографический список

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Современная онкология. 2001. Т. 3, № 4. С. 36-59.
2. Музыка С.В., Винницкая А.Б. Индивидуальный скрининг предраковых состояний и рака толстой кишки // Онкология. 2008. Т. 10, № 1. С. 167-171.
3. Кирьянов И.В., Бронштейн А.С. Эндоскопические изменения при воспалительных и функциональных заболеваниях толстой кишки // Международный медицинский журнал. 2001. № 6. С. 548-550.

4. Колоректальный рак и предопухоловая патология: новые методики эндоскопической диагностики и требования к подготовке толстой кишки / Б.К. Поддубный, С.В. Кашин, Я.В. Политов, Р.О. Куваев // Болезни органов пищеварения. 2006. Т. 8, № 2. С. 122-124.

5. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force / E.P. Whitlock, J.S. Lin, E. Liles [et al.] // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 149, № 9. P. 638-658.

6. Шапошников А.В., Дмитриева С.Д., Горина И.И. Базовые принципы подготовки к фиброколоноскопии // Consilium medicum: журнал доказательной медицины для практикующих врачей. 2007. Т. 9, № 2. С. 57-62.

7. Hernández Guerrero A., Sobrino Cossio S. Therapeutic colonoscopy // Rev. Gastroenterol. Mex. 2005. Vol. 70, suppl. 1. P. 149-157.

УДК 618.19-006.6-035.2-06:616.005.1-08-005.6]-071-074-084(045)

Оригинальная статья

### ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОГЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**И.Л. Иваненко** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС, кандидат медицинских наук; **Г.П. Гладили** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС, профессор, доктор медицинских наук; **С.И. Веретенников** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, кандидат медицинских наук; **В.В. Якубенко** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры факультетской хирургии и онкологии, кандидат медицинских наук; **Н.О. Челнокова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии; **Н.С. Вакелова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, студент.

#### RISK FACTORS OF THROMBOGENIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

**I.L. Ivanenko** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, department of clinical laboratory diagnostics of raising skills faculty, assistant, candidate of medical science; **G.P. Gladilin** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, head of department of clinical laboratory diagnostics of raising skills faculty, professor, doctor of medical science; **S.I. Veretennikov** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, department of topographic anatomy and operative surgery, assistant, candidate of medical science; **V.V. Yakubenko** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, department of faculty surgery and oncology, assistant professor, candidate of medical science; **N.O. Chelnokova** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, department of topographic anatomy and operative surgery, assistant; **N.S. Vakelova** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, student.

Дата поступления – 12.07.2010 г.

Дата принятия в печать – 14.12.2010 г.

**Иваненко И.Л., Гладили Г.П., Веретенников С.И., Якубенко В.В., Челнокова Н.О., Вакелова Н.С.** Факторы риска тромбогенных осложнений у больных раком молочной железы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 4. С. 793-795.

Проведен анализ результатов исследования свертывающей системы крови у больных раком молочной железы. С использованием комплекса методов исследования тромбоцитарно-сосудистого и плазменного звеньев системы гемостаза выделены факторы риска развития тромбогенных осложнений. Показана необходимость выявления нарушения сопряженности в работе свертывающей и противосвертывающей систем крови на дооперационном этапе с целью целенаправленного проведения профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, факторы риска, тромбогенные осложнения.

**Ivanenko I.L., Gladilin G.P., Veretennikov S.I., Yakubenko V.V., Chelnokova N.O., Vakelova N.S.** Risk Factors Of Thrombogenic Complications in Patients with Breast Cancer // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2010. Vol. 6, № 4. P. 793-795.

The results of analysis of blood coagulative system in patients of mammary gland cancer are obtained. Risk factors of thrombogenic complications development were revealed with the use of methods of evaluation of platelet-vascular and plasma links of hemostasis. The necessity of blood coagulative and anticoagulative systems breakage revealing before operation for preventive measures performances is shown.

**Key words:** mammary gland cancer, risk factors, thrombogenic complications.

**Введение.** Рак молочной железы – одна из наиболее агрессивных опухолей, характеризующаяся большой склонностью к метастазированию и высоким риском тромбогенных осложнений [1, 2]. Важная роль в развитии и течении злокачественного процесса принадлежит нарушению функции системы гемостаза [3, 4]. С целью выделения групп больных с высоким ри-

ском гемокоагуляционных осложнений проведен сравнительный анализ показателей сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза у 353 больных раком молочной железы в возрасте от 20 до 73 лет и у 114 женщин без онкологической патологии аналогичного возраста. Определена зависимость показателей различных звеньев системы гемостаза от возраста, стадии заболевания, этапа противоопухолевой терапии и наличия сопутствующей патологии в до- и послеоперационный периоды.

**Методы.** О состоянии сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза судили по агрегационной

**Ответственный автор** – Иваненко Ирина Львовна.

410012, г. Саратов, ул. Б.Казачья, 112.

ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава,

кафедра клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС.

Тел.: 66-98-16.

E-mail: eginda@rambler.ru

активности тромбоцитов, среднему объему тромбоцитов, результатам пробы Дьюка и манжеточной пробы по И.А. Ойвину и С.И. Чекалиной (1964) в модификации Г.П. Гладилина (1994). Манжеточная проба считается положительной, если через 10-15 мин после создания локальной ишемии происходит повышение антикоагулянтной активности (АТ-III) плазмы крови и замедление агрегационной активности тромбоцитов на 25-30% и более, а активность фибринолиза увеличивается более чем на 30-40%. Пациенты с положительными результатами манжеточной пробы не подвержены риску тромбогенных осложнений. Развитие тромботических осложнений у пациентов с сомнительными результатами пробы, т.е. при нарастании активности антикоагулянтов и фибринолиза и снижении агрегационной активности тромбоцитов на 15-30%, возможно при дополнительном воздействии на организм стрессовых факторов. При усилении активности антикоагулянтов и фибринолиза менее чем на 15-20% и незначительном замедлении агрегации тромбоцитов результаты манжеточной пробы считаются отрицательными, а пациентов с такими показателями относят к тромбоопасным.

Для оценки состояния плазменного звена системы гемостаза определяли: протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, активность фибринолиза, содержание в плазме крови фибриногена и растворимых фибринмономерных комплексов [5].

**Результаты.** У больных раком молочной железы активность показателей всех звеньев системы гемостаза повышалась с увеличением возраста. Об

этом свидетельствовали увеличение среднего объема кровяных пластинок, усиление агрегационной активности тромбоцитов и укорочение времени кровотечения в пробе Дьюка у женщин в возрасте от 45 до 59 лет и от 60 лет и старше по сравнению с группой сравнения. У больных в возрасте от 20 до 44 лет отмечалась незначительная активация факторов внешнего пути образования протромбиназы и конечного этапа свертывания крови, а у пациентов в возрасте от 45 лет и старше изменения коснулись всех изучаемых показателей плазменного звена системы гемостаза (табл. 1).

Манжеточная проба у женщин в возрасте от 20 до 44 лет характеризовалась положительными результатами, а у больных старших возрастных групп результаты манжеточной пробы относились к сомнительным.

У больных со II и III стадиями патологического процесса наблюдалось увеличение среднего объема кровяных пластинок, усиление их агрегационной активности и укорочение времени кровотечения в пробе Дьюка. Помимо повышения активности тромбоцитарного звена системы гемостаза выявлялось и усиление активности плазменных факторов внешнего, внутреннего путей образования протромбиназы и конечного этапа свертывания крови по сравнению с группой сравнения.

Результаты манжеточной пробы у этой категории больных носили отрицательный характер, и наиболее выраженными они были у больных с III стадией рака молочной железы: усиление активности фибринолиза произошло всего на 16% (рис. 1), а АТ-III – на 20%.

Таблица 1

**Показатели функционального состояния плазменного звена системы гемостаза у женщин группы сравнения и у больных раком молочной железы в зависимости от возраста ( $M \pm m$ )**

| Показатель                  | Возрастные группы |            |                |            |                       |            |
|-----------------------------|-------------------|------------|----------------|------------|-----------------------|------------|
|                             | I – 20-44 года    |            | II – 45-59 лет |            | III – 60 лет и старше |            |
|                             | К                 | И          | К              | И          | К                     | И          |
| ПВ, сек                     | 17,8±0,08         | 16,0±1,48* | 17,1±1,12      | 15,5±1,67* | 18,4±2,22             | 16,7±2,48* |
| АЧТВ, сек                   | 29,3±0,18         | 27,3±1,41  | 28,1±1,44      | 24,8±1,45* | 33,2±1,33             | 28,0±1,92* |
| ТВ, сек                     | 16,3±0,97         | 16,2±1,08  | 16,0±0,77      | 14,7±0,26* | 17,2±0,68             | 15,7±2,28* |
| Фибриноген, г/л             | 2,5±0,13          | 3,8±0,21*  | 2,8±0,17       | 4,3±0,23*  | 4,0±2,12              | 4,5±0,28*  |
| РФМК, $\times 10^{-2}$ г/л  | 0,1±0,18          | 2,5±0,01*  | 0,2±0,02       | 4,2±0,02*  | 1,2±0,01              | 3,7±0,03*  |
| Активность АТ-III, %        | 103,8±3,44        | 94,7±2,35* | 108,6±1,53     | 90,8±1,42* | 97,9±5,33             | 85,9±3,29* |
| Активность фибринолиза, мин | 8,4±0,66          | 8,0±0,72   | 8,8±0,76       | 10,6±0,78* | 9,2±3,56              | 11,9±1,82* |

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – достоверность по отношению к данным группы сравнения; К – группа сравнения, И – исследуемая группа.

Таблица 2

**Показатели функционального состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза в зависимости от этапа противоопухолевой терапии ( $M \pm m$ )**

| Показатель                                        | Группа сравнения (n=114) | Исследуемая группа     |                         |                         |
|---------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                   |                          | I этап лечения (n=128) | II этап лечения (n=128) | III этап лечения (n=97) |
| Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л          | 264,6±4,98               | 248,9±4,68             | 210,5±5,08*             | 165,0±4,49*             |
| Средний объем тромбоцитов – MPV, мкм <sup>3</sup> | 8,0±0,12                 | 8,3±0,12               | 8,7±0,1*                | 9,5±0,11*               |
| Агрегация тромбоцитов с АДФ, сек                  | 34,3±0,21                | 32,8±0,25*             | 31,1±0,25*              | 30,9±0,26*              |
| Агрегация тромбоцитов с ристомидином, сек         | 13,7±0,18                | 13,1±0,21              | 12,3±0,2*               | 11,7±0,19*              |
| Время кровотечения по Дьюку, мин                  | 4,4±0,14                 | 3,7±0,07*              | 2,4±0,1*                | 2,6±0,09*               |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность по отношению к данным группы сравнения.

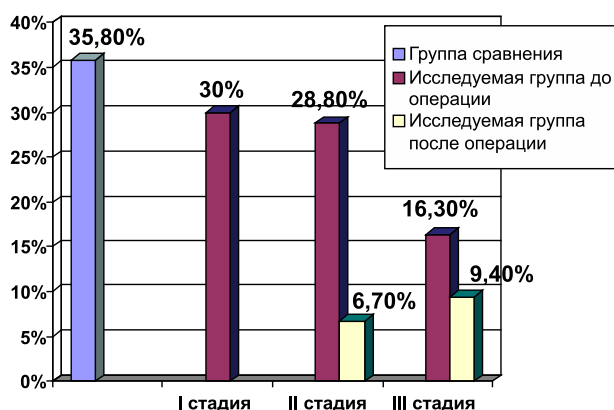


Рис. 1. Изменение активности фибринолиза при проведении манжеточной пробы в зависимости от стадии рака молочной железы

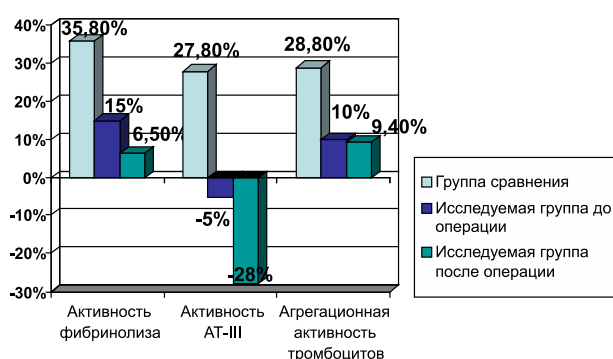


Рис. 2. Изменение резервной возможности сосудистой стенки при проведении манжеточной пробы у больных раком молочной железы с сопутствующей варикозной болезнью

Изменения в активности сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза носили зависимый характер от этапа противоопухолевого лечения больных раком молочной железы. У больных, ранее не получавших химиолучевой терапии, существенных изменений в системе гемостаза не обнаружено. Курсы консервативной противоопухолевой терапии (II и III этапы лечения) вызывали значительное увеличение среднего объема тромбоцитов, повышение их агрегационной активности и укорочение времени кровотечения по сравнению с группой сравнения (табл. 2).

Консервативное противоопухолевое лечение оказывало активирующее влияние на плазменные факторы системы гемокоагуляции, и наиболее выраженные изменения установлены у женщин, поступивших на III этап противоопухолевого лечения. В этой группе повышение коагуляционного потенциала сопровождалось значительным угнетением фибринолитической активности плазмы крови.

У больных, поступивших на II этап лечения, результаты манжеточной пробы относились к сомнительным. У больных, получавших комплексную полихимиотерапию (III этап лечения), резервная возможность сосудистой стенки была резко подавлена, что указывало на высокий риск внутрисосудистого тромбообразования у данной категории больных. У больных раком молочной железы без сопутствующей патологии, с фибромомой матки и с заболеваниями щитовидной железы, изменения показателей активности различных звеньев системы гемостаза были незначительными. У онкологических больных с таки-

ми сопутствующими заболеваниями, как гипертоническая болезнь, варикозная болезнь и атеросклероз сосудов, выявлены выраженные отклонения во всех изучаемых показателях активности сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза по отношению к показателям группы сравнения. Обнаружены увеличение среднего объема тромбоцитов, значительное усиление их агрегационной активности и укорочение времени кровотечения. У больных данных категорий отмечали повышение коагуляционного потенциала, которое сопровождалось угнетением фибринолитической и антитромбиновой активности плазмы крови. У женщин с атеросклерозом сосудов и гипертонической болезнью результаты манжеточной пробы были сомнительными, а пациентки с варикозной болезнью имели отрицательные результаты манжеточной пробы (рис. 2).

Хирургическое вмешательство оказывало выраженное влияние на функциональное состояние всех звеньев системы гемостаза в исследуемых группах. После операции наиболее выраженные и длительные изменения показателей морфофункциональной активности тромбоцитов обнаружены в группах больных 45-59 лет и 60 лет и старше, со II и III стадиями рака, ранее получавших химиолучевую терапию, имеющих варикозную, гипертоническую болезнь и атеросклероз. У этой группы больных обнаружена высокая гемокоагуляционная активность и отрицательные результаты манжеточной пробы.

**Обсуждение.** Наиболее опасным пусковым механизмом для проявления тромбогенных осложнений является операционное вмешательство. Дополнительными факторами риска служат возраст старше 44 лет, II и III стадии злокачественного процесса, консервативное противоопухолевое лечение и наличие сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь, варикозная болезнь и атеросклероз сосудов. По нашему мнению, при наличии данных факторов риска следует отходить от стандартных схем обследования. Сочетание повышенной активности тромбоцитарного звена системы гемостаза и активации плазменных факторов свертывания крови определяет необходимость исследования активности фибринолиза и резервной возможности сосудистой стенки.

**Закключение.** Таким образом, нарушение сопряженности в работе различных звеньев и механизмов системы гемостаза, обнаруженное нами у обследуемых больных, свидетельствует о высоком риске развития гемокоагуляционных осложнений и требует проведения в предоперационный период направленных профилактических мероприятий.

#### Библиографический список

1. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдромом // Тромбоз, гемостаз и реология. 2006. № 1. С. 15-28.
2. Boccaccio C., Medico E. Cancer and blood coagulation // Cell. Mol. Life Sci. 2006. № 63 (9). P. 1024-1027.
3. Activation of the coagulation system in cancerogenesis and metastasation / W.Z. Xie, M. Leibl, M.R. Clark [et al.] // Biomed. Pharmacother. 2005. 59 (3). P. 70-75.
4. Microvesicles derived from activates platelets induce metastasis and lung cancer / A. Janowska-Wieczorek, M. Wysoczynski, J. Kijowski [et al.] // Int. J. Cancer. 2005. 113 (5). P. 752-760.
5. Державец Л.А., Прохорова В.И. Диагностика нарушений гемостаза у онкологических больных // Международный конгресс «Тромбоз, гемостаз, патология сосудов»: сб. СПб., 2004. 78 с.