

А. Н. Шилова, Е. Ф. Котовщикова, А. Ф. Лазарев,
З. С. Баркаган, Е. И. Бувеч

ПОКАЗАТЕЛИ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул
Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Проведен анализ агрегационной функции тромбоцитов у 17 больных раком желудка, у 11 — раком толстой кишки и у 119 с опухолью молочной железы. Показано, что у онкологических больных повышается как спонтанная, так и индуцированная агрегация тромбоцитов, внося свой вклад в формирование тромбофилического статуса у таких больных и играя определенную роль в прогрессировании опухоли и ее метастазировании. В связи с этим применение дезагрегантов должно стать неотъемлемой частью лекарственной коррекции нарушений гемостаза у онкологических больных, что может не только привести к уменьшению риска возникновения тромботических осложнений, но и повысить выживаемость таких больных.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, рак молочной железы, рак желудка, рак толстой кишки.

У онкологических больных высока предрасположенность к развитию тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий, которые часто обнаруживаются на самых ранних, доклинических стадиях опухолевого процесса, что в литературе обозначается термином «синдром Труссо» [14—16; 18; 19]. Для выяснения механизма формирования тромбофилического статуса у онкологических больных ранее нами было проведено исследование по изучению ряда параметров коагуляционного гемостаза. В ходе этого исследования выяснилось, что в большинстве случаев у онкологических больных имеется тромбогенный сдвиг, характеризующийся гипертромбинемией и гиперфибриногенемией, а в части случаев гипертромбоцитозом, дефицитом плазминогена, повышением активности фактора VIII и нарушением в системе белка С [1—13]. Аналогичные нарушения были отмечены и в работах ряда других авторов [17; 20].

Однако исследований, посвященных изучению функциональной активности тромбоцитов, как в отечественной, так и в зарубежной литературе до настоящего времени крайне недостаточно.

В настоящей работе нами проведен анализ агрегационной функции тромбоцитов у 147 онкологических больных (134 женщины и 13 мужчин, средний возраст $50,9 \pm 2,6$ года): у 119 — опухоль молочной железы, у 17 — рак желудка и у 11 — рак толстой кишки.

Средние показатели агрегационной функции тромбоцитов представлены в табл. 1.

У онкологических больных повышается как спонтанная, так и индуцированная агрегация тромбоцитов (в ответ на все индукторы, кроме адреналина).

Выяснилось также, что у женщин с опухолью молочной железы повышение агрегации тромбоцитов наблюдается достоверно чаще, чем у больных раком желудка и толстой кишки — в 65,5 и 39,3% случаев соответственно ($p < 0,02$).

У больных с повышенной агрегацией тромбоцитов средние показатели индуцированной агрегации тромбоцитов были примерно одинаковыми и не зависели от локализации злокачественной опухоли; спонтанная агрегация тромбоцитов при раке молочной железы была несколько выше, чем при раке желудочно-кишечного тракта (табл. 2).

При анализе агрегации тромбоцитов в зависимости от стадии опухолевого процесса выяснилось, что наиболее высокие показатели спонтанной и индуцированной аденозинмонофосфатом (АДФ) агрегации тромбоцитов отмечаются при II стадии опухолевого процесса, в то время как при III стадии эти показатели, а также агрегация, индуцированная адреналином, снижаются. Это можно объяснить применением анальгетиков, которыми в указанный период болезни пользовались все больные (табл. 3).

Выяснилось также, что у больных раком происходит достоверное повышение ристомин-индуцированной агрегации, свидетельствующее об изменении антитромботического потенциала сосудистой стенки на тромбогенный: агрегация тромбоцитов с ристоминином ($0,17$ мг/мл) в контроле составила $80,1 \pm 4,3$ %, у больных раком молочной железы с нормальной агрегаци-

Таблица 1

Показатели агрегационной функции тромбоцитов у онкологических больных

Показатель гемостаза	Контроль (n = 100) _к	Локализация рака			P _{к-1}	P _{к-2}	P _{к-3}
		в целом по группе (n = 147) ₁	молочная железа (n = 119) ₂	ЖКТ (n = 28) ₃			
Число тромбоцитов в крови, ×10 ⁹ /л	232,1±3,7	225,3±2,7	224,5±2,6	226,1±2,7	> 0,2	> 0,1	> 0,2
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	12,4±1,4	27,4±1,9	28,1±1,9	26,6±1,8	0,001	0,001	0,001
Агрегация тромбоцитов с АДФ (1 × 10 ⁻⁵ М), %	67,4±1,6	77,4±1,7	78,2±1,4	76,6±2,0	0,001	0,001	0,001
Агрегация тромбоцитов с адреналином (10 мкг/мл), %	71,0 ± 3,7	76,8 ± 2,7	77,6 ± 3,1	76,0 ± 2,2	> 0,2	> 0,2	> 0,2
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (20 мг/мл), %	66,5 ± 1,7	77,9 ± 2,2	78,3 ± 2,2	77,5 ± 2,1	0,001	0,001	0,001
Агрегация тромбоцитов с ристомиином (0,17 мг/мл), %	80,1 ± 4,3	120,0 ± 1,1	120,0 ± 1,1	120,0 ± 1,0	0,001	0,001	0,001

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

ей (n = 41) — 108,0 ± 2,1%, с повышенной агрегацией (n = 41) — 126,0±1,1%, во всей группе — 117,0 ± 1,6% (для всех сравнений с контролем p < 0,001).

Таким образом, у больных со злокачественными опухолями достоверно повышается как спонтанная, так и индуцированная агрегация тромбоцитов, что вносит свой вклад в формирование тромбофилического статуса у онкологических больных, играет определенную роль в прогрессировании опухоли и ее метастазировании. В связи с этим применение дезагрегантов должно стать неотъемлемой частью лекарственной коррекции нарушений гемостаза у онкологических больных, что может не только привести к уменьшению риска возникновения тромбофлебических осложнений, но и повысить выживаемость онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Воробьев П. А., Сура М. В. и др. Клинико-экономический анализ применения препарата фракфин в сравнении с нефракционированным гепарином у онкологических больных // Пробл. стандартизации в здравоохран. — 2004. — № 3. — С. 74—78.
2. Баркаган З. С., Воробьев П. А., Шилова А. Н. и др. Фракфин для профилактики тромбоэмболии легочной артерии у больных, перенесших операцию по поводу опухоли: выбор критериев эффективности // Пробл. стандартизации в здравоохран. — 2001. — № 4. — С. 107.
3. Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф., Шилова А. Н. О новых подходах к мониторингу антитромботических средств // Клин. фарм. и тер. — 2005. — № 3. — С. 51—53.
4. Баркаган З. С., Момот А. П., Мамаев А. Н. и др. Новый метод определения антитромбина III и его диагностическое значение // Клин. лаб. диагн. — 2004. — №7. — С. 18—21.
5. Баркаган З. С., Момот А. П., Цыпкина Л. П. и др. Выбор препаратов, подбор доз и мониторинг эффектов антитромботических препаратов как основа первого этапа фармакоэкономического анализа // Пробл. стандартизации в здравоохран. — 2000. — № 4. — С. 116.

Таблица 2

Показатели агрегации тромбоцитов в подгруппе онкологических больных с высокой агрегацией тромбоцитов

Показатель гемостаза	Контроль (n = 100) _к	Локализация рака		P _{к-1}	P _{к-2}	P ₁₋₂
		молочная железа (n = 78) ₁	ЖКТ (n = 11) ₂			
Число тромбоцитов в крови, ×10 ⁹ /л	232,1 ± 3,7	228,5 ± 2,8	224,1 ± 2,7	0,5	0,1	0,5
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	12,4 ± 1,4	34,1 ± 1,6	28,6 ± 1,8	0,001	0,001	0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ (1 × 10 ⁻⁵ М), %	67,4 ± 1,6	82,2 ± 1,4	79,6 ± 1,6	0,001	0,001	0,5
Агрегация тромбоцитов с адреналином (10 мкг/мл), %	71,0 ± 3,7	80,2 ± 2,6	78,1 ± 3,2	0,05	0,2	0,5
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (20 мг/мл), %	66,5 ± 1,7	82,1 ± 2,2	78,5 ± 2,4	0,001	0,001	0,5

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 3

Показатели агрегации тромбоцитов у онкологических больных в зависимости от стадии заболевания

Показатели агрегации	Контроль (n = 129)*	Стадии			P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
		I	II	III			
Спонтанная, %	12,4 ± 1,4	28,6 ± 1,6 p _к < 0,001	34,1 ± 1,4 p _к < 0,001	24,2 ± 1,8 p _к < 0,001	0,01	0,1	0,001
Индукцированная, %							
АДФ	67,4 ± 1,6	80,1 ± 1,2 p _к < 0,001	87,0 ± 1,6 p _к < 0,001	63,6 ± 1,4 p _к > 0,1	0,001	0,001	0,001
адреналин	71,0 ± 3,7	76,4 ± 2,8 p _к > 0,2	74,1 ± 3,4 p _к > 0,5	45,4 ± 3,1 p _к < 0,001	0,5	0,001	0,001
коллаген	66,5 ± 1,7	76,1 ± 2,4 p _к < 0,01	77,2 ± 1,4 p _к < 0,001	74,2 ± 1,2 p _к < 0,001	0,5	0,5	0,2

6. Баркаган З. С., Цыпкина Л. П., Момот А. П. и др. Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов // Клин. фарм. и тер. — 2002. — Т. 11, № 1. — С. 78—83.

7. Баркаган З. С., Шилова А. Н., Хогоренко С. А. и др. Обоснование новой методологии контролируемой антитромботической профилактики у оперируемых больных пожилого возраста // Клин. геронтол. — 2001. — Т. 7, № 8. — С. 35.

8. Баркаган З. С., Шилова А. Н., Хогоренко С. А. Анти тромботическая профилактика и терапия в онкологии // Бюл. сибирской мед. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 9—17.

9. Баркаган З. С., Шилова А. Н., Хогоренко С. А. Медикаментозная профилактика тромбозов в лечении онкологических больных // Пробл. гематол. и переливания крови. — 2002. — № 2. — С. 52—59.

10. Шилова А. Н., Хогоренко С. А., Баркаган З. С. К обоснованию двухэтапной пролонгированной профилактики и терапии онкотромбозов // Пробл. гематол. и переливания крови. — 2002. — № 1. — С. 98—99.

11. Шилова А. Н., Хогоренко С. А., Воробьев П. А. и др. Сравнительное изучение эффективности профилактического применения нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов при хирургическом лечении онкологических больных // Клин. геронтол. — 2002. — Т. 8, № 4. — С. 11—17.

12. Шилова А. Н., Хогоренко С. А., Воробьев П. А. и др. Эффективность профилактического применения нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов при хирургическом лечении онкологических больных // Пробл. гематол. и переливания крови. — 2002. — № 2. — С. 10—16.

13. Шилова А. Н., Хогоренко С. А., Воробьев П. А. и др. О значении мониторингирования тромбоцитоза при профилактическом применении низкомолекулярного и нефракционированного гепаринов у онкологических больных // Сибирский консилиум. — 2001. — № 4. — С. 14—17.

14. Ambrus J. L., Ambrus C. M., Mink I. B. et al. Causes of death in cancer patients // J. Med. — 1975. — Vol. 6. — P. 61—64.

15. Francis J. L., Biggerstaff J., Amirkhosravi A. Hemostasis and malignancy // Semin. Thromb. Hemost. — 1998. — Vol. 24. — P. 93—109.

16. Gezelius C., Eriksson A. Neoplastic disease in a medicolegal autopsy material. A retrospective study in northern Sweden // Z. Rechtsmed. — 1988. — Vol. 101. — P. 115—130.

17. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M. M. The thrombophilic state in cancer patients // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106, N 1—2. — P. 33—42.

18. Huber O., Bounameaux H., Borst F. et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk // Arch. Surg. — 1992. — Vol. 127. — P. 310—313.

19. Kakkar V. V., Murray W. J. G. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY 216) in preventing post-operative venous thromboembolism: a cooperative study (second part) // Br. J. Surg. — 1985. — Vol. 72. — P. 786—791.

20. Lee A. Y. Y., Levine M. N. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patients // Semin. Thromb. Hemost. — 1999. — Vol. 25, N 2. — P. 137—146.

Поступила 20.07.2007

A. N. Shilova, E. F. Kotovschikova, A. F. Lazarev, Z. S. Barkagan, E. I. Buevich
**PLATELET AGGREGATION FUNCTION IN PATIENTS WITH BREAST OR
 GASTROINTESTINAL CANCER**

Altai Affiliation of N.N.Blokhin RCRC RAMS, Barnaul
 Altai State Medical University, Barnaul

Platelet aggregation function was assessed in 17 patients with gastric cancer, 11 patients with colorectal cancer and in 119 patients with breast cancer. Cancer patients demonstrated increase in both spontaneous and induced platelet aggregation that contributed to thrombophilic state, tumor progression and metastasis. Disaggregant therapy should therefore be an integral component of drug correction of hemostatic changes in cancer patients, since it may both reduce the risk of thrombotic complications and improve survival.

Key words: platelet aggregation, breast cancer, gastric cancer, colorectal cancer.