

ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОМОЩЬЮ НИЗКОЧАСТОТНОЙ КОНТАКТНОЙ КОНДУКТОМЕТРИИ

В.О. Сорокожердиев, И.И. Тютрин, Ю.А. Овсянников, С.М. Дадэко

*ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава»,
634050, г. Томск, Московский тракт, 2; e-mail: wadsl@yandex.ru*

Показана возможность оперативного выявления комплексных изменений системы гемостаза у онкологических больных с помощью контактной кондуктометрии и использования предлагаемой методики в качестве лабораторного анализатора для коагулологических исследований. Подтверждена возможность применения низкочастотной контактной кондуктометрии для достоверного контроля за проводимой гепаринотерапией в режиме реального времени.

Ключевые слова: контактная кондуктометрия, свертывающая система крови, электрокоагулография, гемовискозиметрия, гепарин.

STUDY OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN CANCER PATIENTS USING LOW-FREQUENCY CONTACT CONDUCTOMETRY

V.O. Sorokozherdiev, I.I. Tyutrin, Yu.A. Ovsyannikov, S.M. Dadeko
*Siberian State Medical University
2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, e-mail: wadsl@yandex.ru*

Ability of surgical detection of the complex changes in the hemostatic system in cancer patients was shown with the help of the contact conductometry. This technique was suggested to use as a laboratory analyzer for coagulologic studies. Feasibility of using the low-frequency contact conductometry for the control for heparinotherapy in the real-time mode was proved.

Key words: contact conductometry, blood coagulation system, electrocoagulography, hemoviscosimetry, heparin.

Исследование системы гемостаза имеет первостепенное значение для диагностики различных видов кровоточивости, тромбофилических состояний, в том числе при критических состояниях. Динамический контроль гемостаза необходим и при проведении антитромботической терапии в процессе консервативного и хирургического лечения различной патологии [5, 8]. Для получения комплексной информации о функциональном состоянии компонентов системы гемостаза приходится использовать большое количество разнообразных коагулологических методик. При этом нет единого мнения о минимуме тестов, позволяющих решить данную проблему. Проведение комплексного исследования системы гемостаза в условиях повседневной клинической практики, а особенно в экстренных ситуациях, вызывает серьезные затруднения [2]. Анализ литературы показывает, что существует достаточно много методов исследования электрических свойств различных органов и систем. При этом практически нет исследований изменений

электропроводности, возникающих в процессе гемокоагуляции. Существующие методы исследования отражают проводимость при пропускании постоянного электрического тока, что влечет за собой поляризацию заряженных элементов, приводит к повреждению клеток и тем самым достаточно активно вмешивается в процессы, происходящие при свертывании крови [4].

Система гемостаза у онкобольных характеризуется выраженными функциональными сдвигами практически во всех звеньях системы гемостаза и фибринолиза [6]. Нарушения функционального состояния системы гемостаза, развивающиеся при онкопатологии, реализуются в тромбгеморрагических и тромбэмболических осложнениях и играют значительную роль в течении и исходах заболевания. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у онкологических больных хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания наблюдаются у

больных с III–IV стадией заболевания [1, 3, 7]. В связи с этим выбор данной категории больных для оценки информативности, точности и достоверности предлагаемой методики контактной кондуктометрии неслучаен.

Цель исследования – разработка и клиническая апробация инструментального метода исследования функционального состояния системы гемостаза при помощи низкочастотной контактной кондуктометрии. Обоснование возможности применения кондуктометрического метода в качестве лабораторного экспресс – анализатора для коагулогических исследований цельной крови. Изучение возможности использования, предлагаемого метода для контроля за гепаринотерапией у больных с расстройствами системы гемостаза.

Материал и методы

Исследования функционального состояния системы гемостаза были выполнены в группе из 25 больных, поступивших в хирургическое отделение ОГУЗ «Томская областная клиническая больница» по экстренным показаниям. Из них 20 мужчин (средний возраст $56,4 \pm 7,2$ года) и 5 женщин (средний возраст $53,4 \pm 5,4$ года), страдающих диссеминированной формой рака желудка. Лица в эту группу отбирались на основании морфологически верифицированного диагноза (аденокарциномы желудка) и лабораторных исследований, подтверждавших наличие патологических сдвигов в системе гемостаза. Контрольную группу составили 30 условно здоровых добровольцев мужского пола. Средний возраст – $32,6 \pm 8,7$ года

Исследования проводились с помощью предлагаемой методики контактной кондуктометрии. Измерительная ячейка электрокоагулографа включает в себя цилиндрическую кювету объемом 2 мл, выполненную из фторопласта, и два электрода в виде квадратных пластин, расположенных параллельно и напротив друг друга. Размер электродов $7 \times 7 \pm 0,01$ мм, и расстояние между ними равно $7 \pm 0,01$ мм. Электроды выполнены из меди, покрытой золотом либо платиной. Исследуемая проба крови помещается непосредственно в кювету и приводится в рабочее соприкосновение с датчиком. Частотный генератор подает на электроды напряжение с ча-

стотой 200 Гц. Проходя через исследуемую пробу, напряжение электрического тока изменяется в зависимости от ее электрического сопротивления. Измерения проводимости проводятся непрерывно в течение 20–90 мин в зависимости от задачи исследования. Полученные данные о проводимости пробы поступают в анализатор, где строится графическое изображение. Забор крови проводился по стандартной в коагулологии методике из кубитальной вены, силиконизированными иглами с широким просветом непосредственно в кювету, нагретую до 37°C [2].

Контрольные исследования функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза проводили методом гемовискозиметрии с использованием анализатора реологических свойств крови портативного АРП-01 «Меднорд» (Патент на изобретение № 2063037 «Способ оценки функционального состояния системы гемостаза», заявка 5062553/14 (043148) от 22.09.92), а также общепринятыми коагулогическими методами: время свертывания крови по Ли–Уайту, определение активированного частичного тромбопластинового времени свертывания плазмы, определение количества фибриногена в плазме, концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина, определение протромбинового времени.

Полученные в работе количественные данные обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа с привлечением программ «EXCEL» и «Statistica-6» согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований системы гемостаза у 25 больных раком желудка с тромбогеморрагическими расстройствами с использованием методики контактной кондуктометрии отражены в табл. 1, контрольных методов исследования – в табл. 2. Статистически значимые отличия от аналогичного параметра в группе здоровых добровольцев имеет показатель t_1 , К электрокоагулограммы, который характеризует функциональное состояние 1–2 звеньев системы гемостаза. Это свидетельствует о значительной активации прокоагулянтного звена, а также о

Таблица 1

**Показатели электрокоагулограмм в
сравниваемых группах**

Показатели	Здоровые добровольцы	Больные раком желудка
t1	5,9 ± 0,12	4,13 ± 0,17*
At1	20,5 ± 0,80	27 ± 1,48*
K	7,6 ± 0,45	4,7 ± 0,56*
T	41,46 ± 1,65	32,34 ± 1,83*
Tam	216,1 ± 1,59	238,3 ± 1,67

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями у здоровых доноров (p<0,05).

повышении активности тромбина и интенсивности фибринполимеризации у обследованных больных. Там максимальная амплитуда электрокоагулограммы у обследуемых больных была в среднем на 11 % больше, чем у здоровых добровольцев, и статистически значимой разницы не имела. Статистически значимое укорочение времени образования сгустка T свидетельствовало о гиперкоагуляции и объяснялось истощением антитромбинового потенциала крови. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза характеризовалось усилением агрегационной активности тромбоцитов (статистически значимое увеличение показателя At1=27 ± 1,48).

Таким образом, на основании произведенного анализа функционального состояния системы гемостаза с использованием методики контактной кондуктометрии можно констатировать наличие скрытого внутрисосудистого тромбообразования у онкологических больных, которое

обусловлено гиперактивацией образования протромбиназы по внешнему и внутреннему механизму и истощением антикоагулянтного потенциала крови. Полученные данные подтверждают сообщения о состоянии тромбоопасности у этой категории больных [6].

Нами применен метод контактной кондуктометрии для изменений в системе гемокоагуляции в ответ на введение гепарина. Исследования были выполнены у 15 больных, страдающих диссеминированной формой рака желудка с выявленным состоянием тромбоопасности. Всем больным гепарин назначался с целью предупреждения развития тромбозов в до- и послеоперационный период. Исследовалась реакция системы гемостаза через 15 мин, 1 ч, 2, 3 и 4 ч после внутривенной инъекции 5000 ЕД гепарина (табл. 3). Внутривенное введение 5000 ЕД гепарина вызывало бурный ответ системы свертывания крови. Через 15 мин после инъекции отмечалось полное угнетение прокоагулянтной активности пробы, что выражалось в отсутствии константы тромбина K; t1 был резко увеличен и составлял 31,4 ± 1,12 мин при 55-минутном исследовании пробы. Показатели, характеризующие образование полноценного сгустка, не определялись. Воздействие гепарина на адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов характеризовалось статистически значимым снижением At1, свидетельствовавшим об ослаблении адгезии и агрегации. Через 1 ч после внутривенной инъекции гепарина отмечено укорочение t1 (19,5 ± 2,2 мин) и по-

Таблица 2

**Сравнительная характеристика показателей
контрольных методов исследования в сравниваемых группах**

Метод исследования	Показатель	Здоровые добровольцы	Больные раком желудка
Гемовискозиграфия АРП-01	г	6,14 ± 0,29	4,58 ± 0,14*
	Ag	-5,43 ± 0,34	-4,63 ± 0,43*
	k	7,34 ± 0,38	4,6 ± 0,27*
	AM	607,4 ± 6,2	682 ± 7,1
	T	57,63 ± 2,77	48,54 ± 1,73
Коагулограмма	ВСК	6,58 ± 0,21	4,36 ± 0,12*
	ПВ	15,7 ± 0,24	11,55 ± 0,34*
	ТВ	15,8 ± 0,25	14,13 ± 0,39
	АЧТВ	37,5 ± 0,47	30,2 ± 0,88*
	Ф	2,8 ± 0,16	3,85 ± 0,27

Примечание: Ф – фибриноген; * – различия статистически значимы по сравнению с показателями у здоровых доноров (p<0,05).

Таблица 3

**Изменение показателей электрогемокоагулографии в ответ на введение
5000 ЕД гепарина в группе тромбоопасных больных**

Показатели	Исходные	Через 15 мин	Через 1 ч	Через 2 ч	Через 3 ч
t1	4,27 ± 0,18	31,4 ± 1,12	19,5 ± 12,2	8,4 ± 0,56	4,56 ± 0,41
At1	28 ± 1,36	9,4 ± 0,28	8,7 ± 0,25	8,9 ± 0,27	15 ± 0,45
k	4,4 ± 0,56	-	20,4 ± 0,25	12,7 ± 0,25	5,3 ± 0,25
T	32,34 ± 1,83	-	-	49 ± 0,25	37 ± 0,25
Tam	238,3 ± 1,67	-	-	160 ± 0,25	220 ± 0,25

явление константы тромбина $K=20,4 \pm 0,25$ мин, что свидетельствовало о начале восстановления коагулянтного потенциала крови. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза характеризовалось ослаблением адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов ($At1=8,7 \pm 0,25$), наряду с полным отсутствием ретракции сгустка при 55-минутном исследовании пробы. Через 2 ч после введения гепарина происходило дальнейшее восстановление активности протромбиназы и тромбина ($t1=8,4 \pm 0,56$; $K=12,7 \pm 0,25$ мин), время формирования сгустка составило $49 \pm 0,25$. Агрегационная активность тромбоцитов оставалась на прежнем уровне. Спустя 3 ч после внутривенного введения 5000 ЕД гепарина происходило практически полное восстановление показателей протромбиназной и тромбиновой активности ($t1=4,56 \pm 0,41$ мин; $K=5,3 \pm 0,25$ мин). Время формирования сгустка T составило $37 \pm 0,25$ мин. Амплитуда сформировавшегося сгустка Tam была на 10 % меньше исходного уровня.

Таким образом, методика низкочастотной контактной кондуктометрии (НККМ) может быть использована в клинической практике для точной, интегративной оценки реакции системы гемостаза на любых этапах оказания медицинской помощи. Кроме того, НККМ позволяет осуществлять оперативный и надежный контроль за проводимой гепаринотерапией. Полученные с помощью предложенного метода данные, касающиеся функциональных изменений системы гемостаза под воздействием прямого

антикоагулянта гепарина (в дозе 5000 ЕД в/в), достоверны и позволяют оценивать эффективность проводимой терапии в режиме реального времени. Метод низкочастотной контактной кондуктометрии точно коррелирует с существующими методами исследования функционального состояния системы гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Макаров В.А. и др. Уровень антитромбина III у больных с онкологическими заболеваниями ЖКТ в процессе хирургического лечения // Тромбоз, гемостаз и реология. 2005. № 4 (24). С. 17–21.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
3. Мамаев А.Н., Елыкомов В.А., Цыпкина Л.П. и др. Первые данные о высокой активности коагуляционного фактора IX при онкологических заболеваниях ЖКТ // Совершенствование онкологической помощи в современных условиях. Барнаул, 2008. С. 301–302.
4. Момот А.П., Баркаган З.С. Исследование системы гемостаза у лиц пожилого возраста: основные цели и методы // Клиническая геронтология. 2007. № 4. С. 44–49.
5. Момот А.П., Воробьева Е.Н., Беспалова О.А. К вопросу контроля терапии антикоагулянтами непрямого действия // Материалы I съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока. Новосибирск, 2005. С. 460–461.
6. Ходоренко С.А., Шилова А.Н., Баркаган З.С. и др. Венозные тромбозы и тромбоэмболии у онкологических больных в послеоперационном периоде // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 4. С. 59–61.
7. Цыренжапов М.Б., Шипаков В.Е., Рипп Е.Г., Рязанцева Н.В. Исследование функционального состояния компонентов системы гемостаза у онкологических больных на этапах оперативного лечения // Тезисы докладов IX съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов России. Иркутск, 2004. С. 354–355.
8. Шипаков В.Е., Рязанцева Н.В., Усольцев Н.А. Профилактика послеоперационных тромбогеморрагических осложнений у онкологических больных // Материалы Международного конгресса «Тромбоз, гемостаз, патология сосудов». СПб., 2004. С. 119–120.

Поступила 1.12.10