

УДК 618.19-006-089.168.1: [616-005.1-08-06:616-031.74]]-07(045)

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ НА ИЗМЕНЕНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гладилин Г.П., Иваненко И.Л., Веретенников С.И., Рогожникова Е.А.

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: eginda@rambler.ru*

Развитие и течение рака молочной железы сопровождается нарушением функции системы гемостаза, степень которых может изменяться в зависимости от сопутствующих заболеваний. Целью работы было выявление выраженности изменений тромбоцитарного звена системы гемостаза в послеоперационный период при различной сопутствующей патологии. Исследование проводилось у 353 женщин с раком молочной железы, у которых за исключением 88 человек наблюдалось сочетание с одним из следующих заболеваний – варикозная болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга, гипертоническая болезнь, фибромиома матки, патология щитовидной железы. О состоянии тромбоцитарного звена системы гемостаза мы судили по подсчету количества тромбоцитов в крови, определению агрегационной активности тромбоцитов, результатам пробы Дьюка и определению среднего объема тромбоцитов. Наибольшие отклонения в активности этого звена наблюдали у больных с такими сопутствующими заболеваниями, как варикозная болезнь, ГБ и атеросклероз сосудов. При этом, если агрегационная активность была более высокой у больных с ГБ, то увеличение среднего объема тромбоцитов и укорочение времени кровотечения в пробе Дьюка носили более выраженный характер в группе больных с варикозной болезнью и атеросклерозом сосудов. У женщин этой группы к концу раннего послеоперационного периода сохранялись самые выраженные изменения морфологического и функционального характера, свидетельствующие об активации тромбоцитарного звена системы гемостаза. У женщин без сопутствующей патологии, а также с заболеваниями щитовидной железы и фибромиомой матки изменения в изучаемых показателях в ответ на операцию были менее выраженными и уже на 5-е сутки после операции у данных больных начинался процесс восстановления показателей, характеризующих сосудисто-тромбоцитарный механизм гемостаза.

Ключевые слова: рак молочной железы, тромбоцитарный гемостаз, сопутствующая патология

THE INFLUENCE OF ACCOMPANYING PATHOLOGY CHANGE OF THE PLATELET HEMOSTASIS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS OF THE MAMMARY GLAND CANCER

Gladilin G.P., Ivanenko I.L., Veretennikov S.I., Rogozhnikova E.A.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: eginda@rambler.ru

The development and course of the mammary gland cancer is accompanied by the hemostasis system function disturbance, the degree of which may change depending on accompanying diseases. The aim of the work was to determine the severity of changes in the platelet hemostasis in the postoperative period in patients with different accompanying pathology. The study was conducted in 353 women with the mammary gland cancer. With the exception of 88 patients in all the others it was the combination the mammary gland cancer with one of the following diseases: the varicose disease, cerebral atherosclerosis, essential arterial hypertension, uterus fibromyoma, thyroid gland pathology. We judged about the state of the platelet hemostasis by counting of the platelets number in the blood, determination of platelet aggregation activity, platelets average volume, results of Duke's test. The greatest deviations in the activity of this hemostasis link were observed in patients with accompanying diseases such as the varicose disease, essential arterial hypertension and atherosclerosis. Moreover, the aggregation activity was higher in the patients with the essential hypertension, but the increase in the average volume of platelets and reduction the bleeding time in Duke's test were more severe in patients with the varicose disease and atherosclerosis. In this group of the women by the end of the early postoperative period the most severe morphological and functional changes, indicating the activation of the platelet hemostasis were remained. In women without accompanying pathology and also in patient with thyroid gland diseases, uterus fibromyoma the changes of indices were less severe in response to the operation and by the 5th day after operation the process of the recovery of the platelet hemostasis indices was begun.

Keywords: mammary gland cancer, hemostasis system, accompanying pathology

Рак молочной железы – одна из наиболее агрессивных опухолей, характеризующаяся большой склонностью к тромбогенным осложнениям и метастазированию. Важная роль в развитии и течении онкологического заболевания принадлежит нарушению функции системы гемостаза. Нарушения гемостаза происходят и при ряде заболеваний, часто сопутствующих раку молочной железы. При артериальной гипертензии эти нарушения обусловлены мембранной дис-

функцией эндотелия – клетки эндотелия становятся мишенью воздействия катехоламинов и холестерина, которые существенно смещают паритет в синтезе эндотелиальных факторов в пользу прокоагулянтных. Повышенная склонность крови к тромбообразованию отмечается и при атеросклерозе. Атерогенез изменяет геометрию сосудистого русла, что приводит к нарушению реологических свойств крови с явлениями турбулентности, которое является одним из

гидродинамических факторов, способствующих сосудистому тромбозу.

Цель исследования

Целью исследования является выявление изменений в функциональном состоянии тромбоцитарного гемостаза и обоснование риска гемокоагуляционных осложнений у больных раком молочной железы в зависимости от сопутствующей патологии.

Материалы и методы исследования

Исследование системы гемостаза проводилось у 353 женщин, находившихся на лечении в онкологическом отделении Дорожной клинической больницы с диагнозом «рак молочной железы». Группу сравнения составили 114 женщин без онкологической патологии аналогичного возраста.

В зависимости от наличия сопутствующей патологии больные раком молочной железы распределены следующим образом: с варикозной болезнью – 79 человек; с атеросклерозом сосудов головного мозга – 58 человек; с гипертонической болезнью (ГБ) – 61 человек; с фибромиомой матки – 36 человек; с патологией щитовидной железы (диффузное увеличение щитовидной железы, эутиреоидное состояние) – 31 человек. Группа больных раком молочной железы без сопутствующих заболеваний составила 88 человек.

Исследования проводили всем больным в первый день поступления в онкологическое отделение (до операции), в 1-е, на 5-е и 10-е сутки после операции.

Критериями исключения пациентов из исследования были возраст старше 80 лет, врожденная патология системы гемостаза, тяжелые заболевания печени, декомпенсация со стороны сердечно-сосудистой системы, наличие инфекционного процесса и отказ от участия в исследовании.

О состоянии тромбоцитарного звена системы гемостаза мы судили по определению количества и среднего объема тромбоцитов в крови, определе-

нию агрегационной активности тромбоцитов, индуцированной ристомидином и АДФ, результатам пробы Дьюка.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами проведено исследование показателей тромбоцитарного звена системы гемостаза в процессе хирургического лечения больных раком молочной железы в зависимости от сопутствующей патологии.

Сравнение показателей системы гемостаза группы сравнения и больных раком молочной железы до операции показало, что у больных раком молочной железы без сопутствующей патологии, больных с фибромиомой матки, патологией щитовидной железы изменения в функциональном состоянии тромбоцитарного гемостаза были незначительными (табл. 1). Обнаружено только снижение количества тромбоцитов и укорочение времени кровотечения по Дьюку.

В то же время у больных раком молочной железы с такими сопутствующими заболеваниями как ГБ, варикозная болезнь и атеросклероз сосудов выявлены выраженные изменения во всех изучаемых показателях активности тромбоцитарного механизма гемостаза. Обнаружено не только снижение количества тромбоцитов, но и выраженное увеличение среднего объема тромбоцитов, значительное усиление их агрегационной активности, индуцированной и АДФ, и ристомидином. У больных с данными сопутствующими заболеваниями выявлено также укорочение времени кровотечения по Дьюку. Обнаруженные нами изменения указывают на выраженную активацию тромбоцитарного механизма гемостаза.

Таблица 1

Показатели функционального состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза в зависимости от сопутствующих заболеваний (M ± m)

Показатели	Количество тромбоцитов (x10 ⁹ /л)	Средний объем тромбоцитов – MPV(мкм ³)	Агрегация тромбоцитов с АДФ (с)	Агрегация тромбоцитов с ристомидином (с)	Время кровотечения по Дьюку (мин)
Сопутствующие заболевания					
Группа сравнения	264,6 ± 4,98	8,0 ± 0,12	34,3 ± 0,21	13,7 ± 1,18	4,4 ± 0,14
Без опутствующих заболеваний	211,1 ± 6,31*	8,3 ± 0,17	32,3 ± 0,2	13,6 ± 0,16	3,5 ± 1,07*
Варикозная болезнь	190,9 ± 7,14*	9,7 ± 0,07*	29,5 ± 0,22*	12,5 ± 1,17*	3,1 ± 0,07*
ГБ	195,7 ± 5,82*	9,3 ± 0,08*	30,9 ± 0,3*	12,9 ± 1,16	2,3 ± 1,1*
Атеросклероз сосудов	195,3 ± 4,06*	9,4 ± 0,1*	30,8 ± 0,19*	12,5 ± 1,14*	2,8 ± 0,08*
Заболевания щитовидной железы	189,3 ± 4,97*	8,2 ± 1,07	32,1 ± 0,21	13,4 ± 1,15	2,5 ± 0,06*
Фибромиома матки	209,7 ± 4,76*	8,4 ± 1,1	32,2 ± 0,21	13,1 ± 1,3	3,7 ± 1,08*

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

В табл. 2 представлена динамика показателей функционального состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза онкологических больных с различными сопутствующими заболеваниями после операции.

Анализ полученных результатов свидетельствует о влиянии хирургического вмешательства на функциональное состояние

сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза у женщин с раком молочной железы без сопутствующих патологических процессов и при их наличии. После операции отмечено значительное увеличение среднего объема кровяных пластинок, повышение агрегационной активности тромбоцитов и укорочение времени кровотечения по Дьюку ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей тромбоцитарного звена системы гемостаза в послеоперационном периоде в зависимости от наличия сопутствующей патологии ($M \pm m$)

Показатели	Сопутствующие заболевания	Сроки исследования			
		До операции	1-е сутки после операции	5-е сутки после операции	10-е сутки после операции
Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Без сопутствующих заболеваний	211,1 \pm 6,31	209,3 \pm 5,6	228,7 \pm 4,66	239,2 \pm 4,1*
	Варикозная болезнь	190,9 \pm 7,14	158,1 \pm 6,85*	169,2 \pm 8,71*	221,4 \pm 7,94*
	ГБ	195,7 \pm 5,82	175,5 \pm 3,76*	227,4 \pm 3,74*	205,8 \pm 6,4
	Атеросклероз сосудов	195,3 \pm 4,06	162,2 \pm 4,36*	196,1 \pm 6,13	197,7 \pm 3,72
	Заболевания щитовидной железы	189,3 \pm 4,97	197,8 \pm 4,1	189,1 \pm 3,82	201,2 \pm 3,0
Средний объем тромбоцитов MPV (мкм ³)	Без сопутствующих заболеваний	8,3 \pm 0,17	9,3 \pm 0,19*	9,0 \pm 0,19*	8,8 \pm 2,17
	Варикозная болезнь	9,7 \pm 0,07	11,0 \pm 0,027*	10,8 \pm 0,08*	10,2 \pm 0,07*
	ГБ	9,3 \pm 0,08	10,5 \pm 0,12*	10,1 \pm 0,12*	9,5 \pm 0,17
	Атеросклероз сосудов	9,4 \pm 0,1	10,6 \pm 0,11*	10,4 \pm 0,09*	9,9 \pm 0,08
	Заболевания щитовидной железы	8,2 \pm 1,07	9,4 \pm 0,09*	9,0 \pm 0,07*	8,6 \pm 0,07
Агрегация тромбоцитов с АДФ (с)	Без сопутствующих заболеваний	32,3 \pm 0,2	26,6 \pm 0,18*	28,4 \pm 2,18*	31,2 \pm 0,17
	Варикозная болезнь	29,5 \pm 0,22	22,8 \pm 0,19*	25,1 \pm 0,21*	27,5 \pm 0,31
	ГБ	30,9 \pm 0,3	22,1 \pm 0,25*	24,8 \pm 0,31*	27,2 \pm 0,22*
	Атеросклероз сосудов	30,8 \pm 0,19	23,1 \pm 0,22*	26,4 \pm 0,26*	28,5 \pm 0,25*
	Заболевания щитовидной железы	32,1 \pm 0,21	26,6 \pm 0,24*	28,1 \pm 2,24*	30,7 \pm 0,23
Агрегация тромбоцитов с ристомидином (с)	Без сопутствующих заболеваний	32,2 \pm 0,21	26,4 \pm 0,27*	27,7 \pm 3,2*	30,5 \pm 3,28
	Варикозная болезнь	13,6 \pm 0,16	10,8 \pm 0,17*	11,9 \pm 1,18*	12,3 \pm 1,17*
	ГБ	12,5 \pm 1,17	9,1 \pm 0,16*	9,6 \pm 1,14*	11,0 \pm 0,15*
	Атеросклероз сосудов	12,9 \pm 1,16	9,6 \pm 0,17*	9,7 \pm 0,16*	11,2 \pm 0,18*
	Заболевания щитовидной железы	12,5 \pm 1,14	9,2 \pm 0,14*	9,6 \pm 1,16*	11,4 \pm 0,15*
Время кровотечения по Дьюку (мин)	Без сопутствующих заболеваний	13,4 \pm 1,15	10,8 \pm 1,14*	11,3 \pm 1,16*	12,3 \pm 1,13
	Варикозная болезнь	13,1 \pm 1,3	10,6 \pm 1,25*	11,6 \pm 0,27*	12,5 \pm 0,21
	ГБ	3,4 \pm 0,14	2,8 \pm 0,1*	3,4 \pm 1,08	3,7 \pm 0,06
	Атеросклероз сосудов	3,1 \pm 1,07	1,5 \pm 0,06*	1,8 \pm 0,07*	2,2 \pm 0,07*
	Заболевания щитовидной железы	2,3 \pm 0,07	1,8 \pm 0,12*	2,0 \pm 0,07*	2,5 \pm 1,06
Фибромиома матки	Атеросклероз сосудов	2,8 \pm 1,1	1,9 \pm 0,13*	2,1 \pm 0,12*	2,3 \pm 0,09*
	Заболевания щитовидной железы	2,5 \pm 0,08	2,6 \pm 1,13	3,2 \pm 1,11	2,6 \pm 0,08
Фибромиома матки		3,5 \pm 0,06	2,9 \pm 0,14*	3,5 \pm 0,11	3,5 \pm 1,07

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверность по отношению к данным до операции.

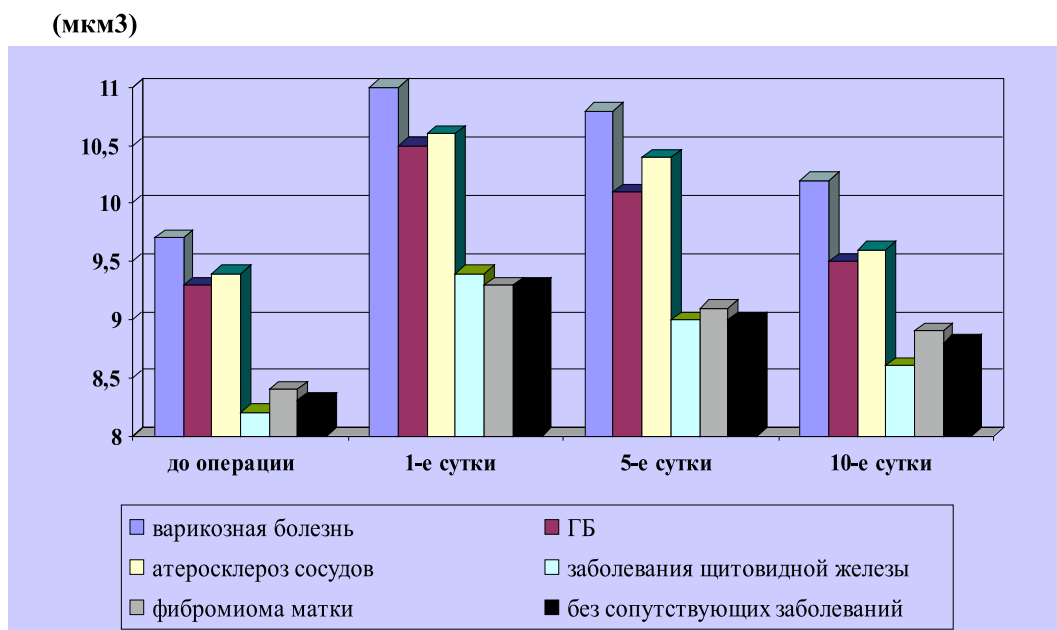


Рис. 1. Динамика среднего объема тромбоцитов в послеоперационный период в зависимости от сопутствующей патологии

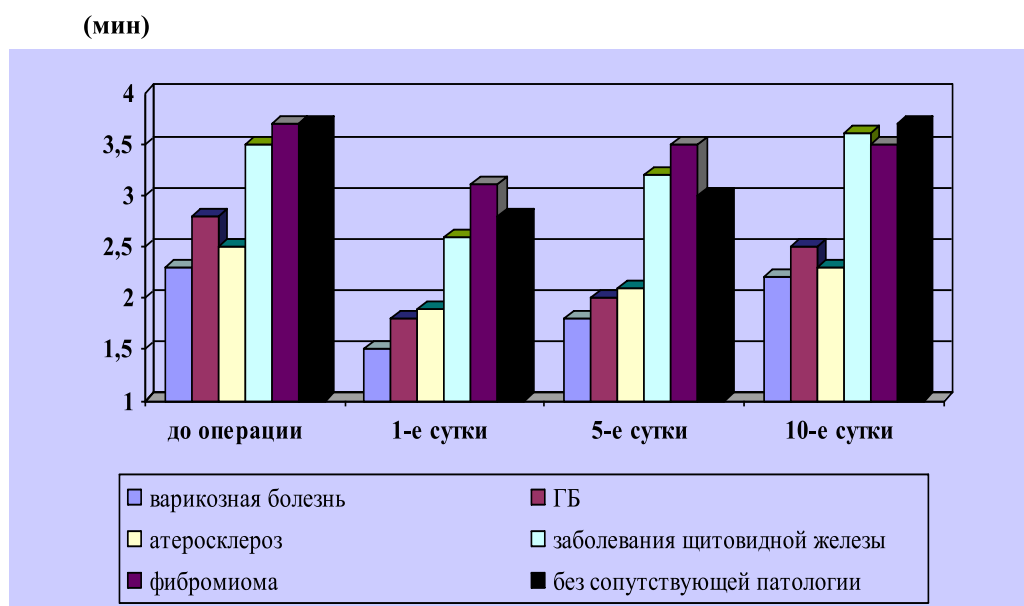


Рис. 2. Динамика времени кровотечения в послеоперационный период в зависимости от сопутствующей патологии

Наиболее выраженные изменения обнаружены у женщин, у которых онкологический процесс развивался на фоне варикозной болезни, ГБ и атеросклероза сосудов. Так в 1-е сутки после операции у данных больных отмечалось значительное снижение количества кровяных пластинок, увеличение MPV (рис. 1) и повышение агрегационной активности тромбоцитов в присутствии индукторов. Кроме того,

у этой категории больных обнаружено более значительное укорочение времени кровотечения в пробе Дьюка (рис. 2).

На 5-е сутки после операции у всех оперированных женщин сохранились изменения в MPV, агрегационной активности тромбоцитов, а у больных с варикозным расширением вен, гипертонией и атеросклерозом сосудов наблюдали также ускоренное время кровотечения по Дьюку. Спустя

10 суток после операционного вмешательства у пациенток с сопутствующими варикозной болезнью и атеросклерозом сосудов практически во всех показателях отметили достоверно значимое отличие от параметров дооперационного периода. У больных с ГБ на 10-е сутки после операции наблюдали ускорение АДФ- и ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$).

У женщин без сопутствующей патологии, а также с заболеваниями щитовидной железы и фибромиомой матки изменения в изучаемых показателях в ответ на операцию были менее выраженными (рис. 1, 2). На 5-е сутки после операции у данных больных начинался процесс восстановления показателей, характеризующих тромбоцитарный механизм гемостаза. К 10-м суткам послеоперационного периода большинство изучаемых показателей не имели статистически достоверных отличий от данных до операции.

Анализ полученных данных показал, что сопутствующая патология у больных раком молочной железы оказывает неоднозначное влияние на активность тромбоцитарного звена системы гемостаза. Наибольшие отклонения в активности этого звена наблюдали у больных с такими сопутствующими заболеваниями, как варикозная болезнь, ГБ и атеросклероз сосудов. При этом если агрегационная активность была более высокой у больных с ГБ, то увеличение среднего объема тромбоцитов и укорочение времени кровотечения в пробе Дьюка носили более выраженный характер в группе больных с варикозной болезнью и атеросклерозом сосудов. У женщин этой группы к концу раннего послеоперационного периода сохранялись самые выраженные изменения морфологического и функционального характера, свидетельствующие об активации тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют оценить возможность возникновения тромбогеморрагических осложнений у больных раком молочной железы в зависимости от сопутствующей патологии.

Выявленные изменения в функциональном состоянии системы гемостаза позволяют выделить группу риска среди больных онкологического профиля, нуждающихся в проведении специального комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Показана необходимость исследования у онкологических больных не только плазменного звена системы гемостаза в скрининговой коагулограмме, но и функционального состояния тромбоцитов. Выявленное у больных раком молочной железы повышенная агрегационная активность тромбоцитов и укорочение времени кровотечения в пробе Дьюка являются факторами, способствующими возникновению тромбогеморрагических осложнений.

Список литературы

1. Бурячковская Л.И. Гетерогенность тромбоцитов и ее роль в развитии тромботических осложнений при сердечно-сосудистой патологии / Л.И. Бурячковская, И.А. Учитель, А.Б. Сумарокова, Н.Л. Довлатова // Международ. конгресс. «Тромбоз, гемостаз, патология сосудов». – С-Пб., 2004. – С. 71.
2. Ганцев Ш.Х. Тромбоз легочной артерии: частота, причины и пути профилактики в онкологии. / Ганцев Ш.Х., Каримов А.И., Огий И.И., Хуснутдинов Ш.М. // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – № 4. – С. 16–21.
3. Гладилин Г.П. Влияние сопутствующей патологии на отдельные звенья системы гемостаза больных раком молочной железы. / Г.П. Гладилин, И.Л. Иваненко, С.И. Веретенников. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 9. – С. 114–115.
4. Гладилин Г.П. Динамика гемостазиологических показателей у больных раком молочной железы. / Г.П. Гладилин, И.Л. Иваненко. // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 6. – С. 69–70.
5. Гладилин Г.П. Оценка состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных раком молочной железы. / Г.П. Гладилин, И.Л. Иваненко, С.И. Веретенников. // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 2. – С. 36–37.
6. Иваненко И.Л. Факторы риска тромбогенных осложнений у больных раком молочной железы. / И.Л. Иваненко, Г.П. Гладилин, С.И. Веретенников, В.В. Якубенко, Н.О. Челнокова. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 793–795.
7. Сигидова Л.В. Состояние системы гемостаза у пациентов с гипертонической болезнью II стадии и коррекция выявленных нарушений. / Л.В. Сигидова, С.П. Синицын. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 54–60.
8. Соменова О.В. Нарушение гемостаза и тромботические осложнения у онкологических больных. / О.В. Соменова, А.В. Маджуга, А.Л. Елизарова. // Технологии живых систем. – 2013. – Т. 10, № 3. – С. 070–078.