

УДК 618.19-006.6-085.277.3-018.74(045)

ЗАВИСИМОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ОТ ОБЪЕМА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ 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

Исследование системы гемостаза проводилось у 84 женщин, находившихся на лечении в онкологическом отделении Дорожной клинической больницы с диагнозом «рак молочной железы» и получавших в разном сочетании химиотерапию, лучевую терапию и оперативное лечение. Группу сравнения составили 35 женщин без онкологической патологии аналогичного возраста. Выявлено изменение функциональной активности эндотелия сосудов больных раком молочной железы до и после операции в зависимости от объема противоопухолевого лечения. При этом самое значительное угнетение сосудистого звена системы гемостаза обнаружено у больных, которым операция выполнялась III этапом противоопухолевого лечения после проведенных химиотерапии и лучевой терапии. Данную категорию больных необходимо выделять в группу «высокого риска» развития тромбозов и эмболий.

Ключевые слова: система гемостаза, рак молочной железы, химиотерапия, лучевая терапия, операция

DEPENDENCE OF VESSELS ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATE OF THE VOLUME OF ANTITUMORAL TREATMENT IN 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 study of hemostasis system was carried out at 84 women undergone the treatment in the oncologic department of Railway clinical hospital with the diagnosis «the mammary gland cancer» and treated in various combination chemotherapy, radiotherapy and surgical treatment. The comparison group included 35 women without oncologic pathology similar age. The change of vessels endothelium functional activity is ascertained in patients with the mammary gland cancer before and after operation depending on the amount of the antitumoral treatment. Besides, the most significant inhibition of the hemostasis system vascular link is found in patients operated as III stage of the antitumoral treatment after chemotherapy and radiotherapy. This category of patients should be selected as a group with «high risk» of thrombosis and embolism.

Keywords: hemostasis system, mammary gland cancer, chemotherapy, radiotherapy, operation

Послеоперационный венозный тромбоз и легочная эмболия отодвинули на второй план операционную летальность и специфические послеоперационные осложнения [1, 5]. На изменения в системе гемостаза влияет в значительной степени объем и вид противоопухолевого лечения. Тромбообразование в венозных сосудах нижних конечностей и малого таза происходит у каждого третьего оперируемого больного, а у онкологических больных в 1,5-2 раза чаще [2, 3, 7]. При опухолевом процессе актуальным является выявление нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации и выработки эндотелиальными клетками факторов, создающих условия для тромбоза и метастазирования опухоли [4, 6, 8, 9].

Цель исследования

Целью исследования является выявление изменений в функциональном состоянии эндотелия сосудистой стенки и обоснование риска гемокоагуляционных осложнений у больных раком молочной же-

лезы в зависимости от объема противоопухолевого лечения.

Материалы и методы исследования

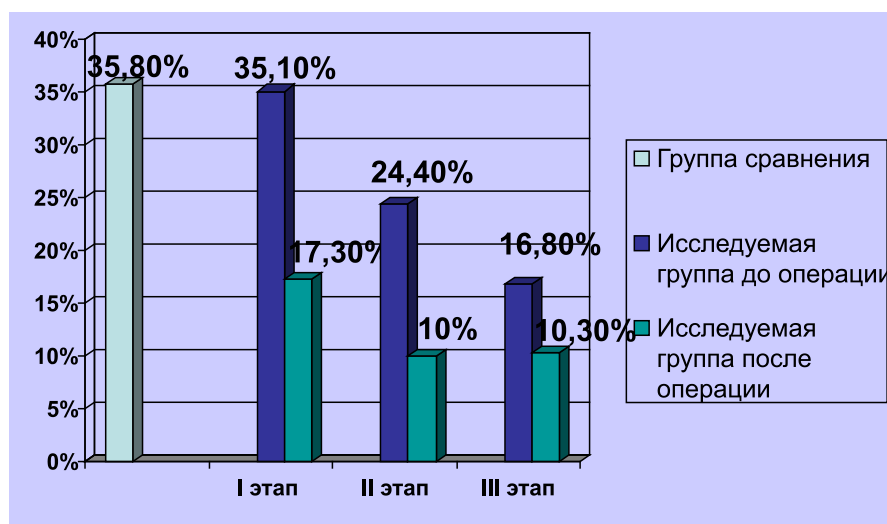
Изучение сосудистого звена системы гемостаза у больных раком молочной железы в зависимости от этапа противоопухолевого лечения проводилось у 84 женщин, находившихся на лечении в онкологическом отделении Дорожной клинической больницы с диагнозом «рак молочной железы». Группу сравнения составили 35 женщин без онкологической патологии аналогичного возраста. Исследование сосудистого звена гемостаза проводили с помощью функциональной манжеточной пробы по И.А. Ойвину и С.И. Чекалиной, в модификации Г.П. Гладиллина. Модификация заключается в определении не только фибринолитической, но антикоагулянтной и антиагрегационной активности плазмы крови и выделении групп повышенного риска развития тромбогенных осложнений.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами проведено исследование функционального состояния эндотелия сосудов у больных раком молочной железы в зависимости от этапа комплексного противоопухолевого лечения (таблица).

**Изменение резервной возможности сосудистой стенки
при проведении манжеточной пробы у больных раком молочной железы
в зависимости от этапа противоопухолевой терапии ($M \pm m$)**

Показатели	Группы исследования обследуемых	До операции		10-е сутки после операции	
		до наложения манжеты	после наложе- ния манжеты	до наложения манжеты	после наложе- ния манжеты
Активность фибринолиза (мин)	К	$8,5 \pm 1,75$	$5,4 \pm 0,99$		
	I	$8,9 \pm 0,65$	$5,7 \pm 0,51$	$10,5 \pm 0,47$	$8,7 \pm 0,63$
	II	$9,8 \pm 0,55$	$7,4 \pm 2,64$	$12,9 \pm 0,55$	$11,6 \pm 5,48$
	III	$13,9 \pm 0,6$	$11,5 \pm 3,66$	$17,4 \pm 0,43$	$15,6 \pm 3,51$
Активность АТ-III (%)	К	$107,4 \pm 4,11$	$137,2 \pm 4,72$		
	I	$103,7 \pm 1,44$	$131,5 \pm 6,38$	$103,4 \pm 6,57$	$107,1 \pm 8,66$
	II	$84,3 \pm 1,36$	$104,1 \pm 2,43$	$87,0 \pm 3,46$	$65,4 \pm 7,78$
	III	$83,5 \pm 2,38$	$99,4 \pm 4,39$	$88,2 \pm 2,63$	$57,3 \pm 2,65$
Агрегация тромбоцитов с АДФ (с)	К	$34,8 \pm 2,55$	$44,8 \pm 1,26$		
	I	$34,4 \pm 0,26$	$40,8 \pm 0,27$	$29,9 \pm 0,21$	$34,2 \pm 0,26$
	II	$30,6 \pm 0,32$	$34,4 \pm 0,32$	$27,4 \pm 0,28$	$30,1 \pm 0,29$
	III	$29,3 \pm 0,25$	$32,2 \pm 3,36$	$27,0 \pm 4,30$	$29,2 \pm 0,22$



*Рис. 1. Изменение активности фибринолиза при проведении манжеточной пробы
в зависимости от этапа противоопухолевого лечения*

Функциональная активность эндотелия сосудов до и после операции имела выраженную зависимость от этапа комплексного противоопухолевого лечения больных раком молочной железы.

У больных, поступивших впервые на противоопухолевое лечение, функциональная активность эндотелия сосудов характеризовалась неоднозначными изменениями показателей. Фибринолитическая и анти-тромбиновая активность сосудистой стенки увеличивалась на 35,1% и 26,8%, соответственно (рис. 1, 2). Полученные результаты

не имели достоверно значимого отличия от результатов манжеточной пробы у женщин в группе сравнения.

Время индуцированной агрегации тромбоцитов увеличивалось лишь на 18,8%, что свидетельствовало о снижении антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных раком молочной железы данной группы ($p < 0,05$). Учитывая высокую анти-тромбиновую и фибринолитическую активность сосудистой стенки, результаты окклюзионной пробы в I группе можно считать положительными.

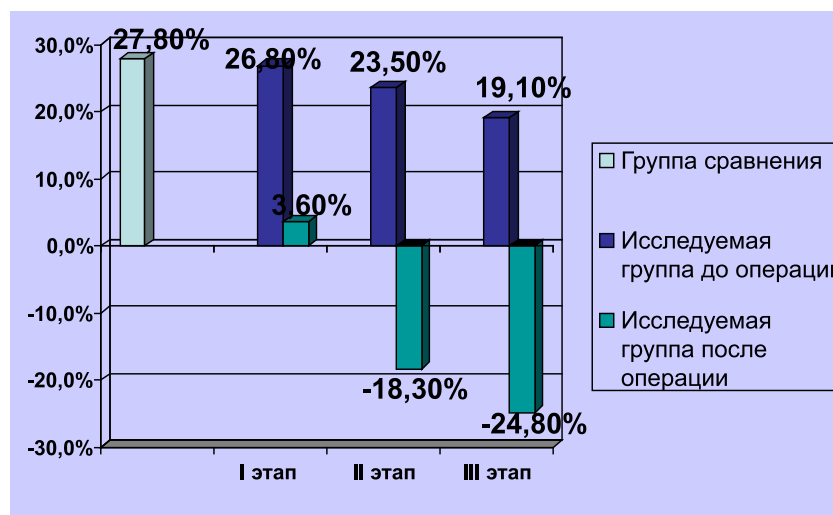


Рис. 2. Изменение активности АТ-III при проведении манжеточной пробы в зависимости от этапа противоопухолевого лечения

У больных, поступивших на операцию на II этап противоопухолевого лечения, в отличие от группы сравнения отмечалась более низкая антитромбиновая и фибринолитическая активность сосудистой стенки (таблица). После наложения манжеты активность АТ-III увеличилась только на 23,5%, и фибринолиз ускорился на 24,4% (рис. 1, 2).

Антиагрегационная активность эндотелия также была менее выраженной, чем в группе сравнения, время агрегации тромбоцитов удлинялось лишь на 12,6% (рис. 2). Результаты манжеточной пробы в этой группе относятся к сомнительным. Следовательно, у больных, поступивших на II этап лечения сниженная функциональная активность сосудистой стенки создает повышенный риск развития тромботических осложнений.

У больных раком молочной железы, ранее получавших и лучевую терапию, и полихимиотерапию, и поступивших в стационар на III этап противоопухолевого лечения, результаты манжеточной пробы значительно отличались от результатов двух предыдущих групп. Показатели активности фибринолиза и АТ-III возрастали лишь на 16,8% и 19,1%, соответственно. Время агрегации тромбоцитов ускорялось незначительно, всего на 10,1%. Такие результаты окклюзионной пробы считаются отрицательными, а сами пациентки, относятся к группе «высокого риска» развития внутрисосудистого тромбообразования.

У больных, которым операция выполнялась I этапом лечения, в послеоперационный период отмечается активация фи-

бринолиза на 17,3%, удлинение времени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – на 14,4%. Повышение активности АТ-III в ответ на наложение манжеты было незначительным (менее 5%). Таким образом, показатели резервной возможности сосудистой стенки позволяют считать результаты окклюзионной пробы сомнительными, а самих больных – подверженными в послеоперационный период опасности развития тромбозов и тромбоэмболий при воздействии дополнительных факторов риска.

Больные II и III групп характеризовались в послеоперационном периоде отрицательной динамикой показателей агрегационной активности тромбоцитов и фибринолиза. Выброс антиагрегантов и активаторов фибринолиза после создания венозного стаза незначительно усиливался в обеих группах (всего на 8-10%). На фоне значительного снижения фибринолитической и антиагрегационной активности эндотелия, у больных, ранее получавших консервативную противоопухолевую терапию, была существенно угнетена активность АТ-III (рис. 2). У женщин, поступивших на II этап лечения, после наложения манжеты в послеоперационном периоде антитромбиновая активность даже снижалась на 18,5%, а у женщин, поступивших на III этап, – на 24,8%. Результаты манжеточной пробы во второй и третьей группах нами оцениваются, как отрицательные, и таких больных необходимо выделять в группу «высокого риска» развития гемокоагуляционных осложнений.

У больных раком молочной железы, поступивших на хирургическое лечение впервые, результаты исследования сосудистого

звена системы гемостаза выявили снижение активности эндотелия только в послеоперационном периоде. У больных, ранее получавших консервативное лечение сниженная функциональная активность сосудистой стенки до операции создавала более высокий риск тромбогенных осложнений в послеоперационный период. При этом самое значительное угнетение сосудистого звена системы гемостаза обнаружено у больных, поступивших на операцию – на III этап противоопухолевого лечения. Таким образом, каждый этап противоопухолевого лечения все более ослабляет участие эндотелия в адаптивных механизмах поддержания равновесия между тромбогенными и анти-тромбогенными факторами, увеличивая риск развития тромбогенных осложнений.

Список литературы

1. Афанасьева А.Н. Роль синдрома системного воспалительного ответа в нарушении гомеостаза при хирургическом и комбинированном лечении рака желудка: дис.... докт. мед. наук. – Томск, 2008. – 296 с.
2. Булавкин, Ю.В. Динамика показателей гемокоагуляции и фибринолиза у больных раком молочной железы в процессе лечения / Ю.В. Булавкин, Л.В. Курашвили, С.А. Ситников и др. // Казанский медицинский журнал. – 2003. – Т. 84, № 6. – С. 433–436.
3. Гладили Г.П. Изменения в сосудисто-тромбоцитарном механизме системы гемостаза в зависимости от вида противоопухолевого лечения. / Г.П. Гладили, И.Л. Иваненко, С.И. Веретенников. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3-3. – С. 359–362.
4. Иваненко И.Л. Оптимизация плана исследования системы гемостаза у больных раком молочной железы в условиях специализированного стационара. / И.Л. Иваненко, Г.П. Гладили, С.И. Веретенников. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 9. – С. 27.
5. Иваненко И.Л. Факторы риска тромбогенных осложнений у больных раком молочной железы. / И.Л. Иваненко, Г.П. Гладили, С.И. Веретенников и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 793–795.
6. Гладили Г.П. Оценка состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных раком молочной железы. / Г.П. Гладили, И.Л. Иваненко, С.И. Веретенников. // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 2. – С. 36–37.
7. Коптев В.Д. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных гемобластомами до и после полихимиотерапии. / В.Д. Коптев, Т.И. Поспелова, Д.Д. Цырендоржиев. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 20–24.
8. Олжаев С.Т. Прогностические характеристики состояния сосудистого эндотелия у оперированных онкологических больных. / С.Т. Олжаев, А.Ф. Лазарев. // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 24–27.
9. Шилова А.Н. Изменение в системе гемостаза при некоторых злокачественных опухолях. / А.Н. Шилова, А.Ф. Лазарев, Н.А. Кармадонова и др. // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 9–11.