

В. М. Запорожан, О. О. Тарабрін, А. В. Сімовських

## СТАН ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА І ТОВСТОЇ КИШКИ

Одеський державний медичний університет

Онкологічні захворювання залишаються однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності. До найбільш розповсюджених з них належать рак шлунка і товстої кишки, які посідають 2-ге–3-тє місце у структурі смертності населення України і країн СНД від злоякісних новоутворень [6].

Розвиток злоякісної пухлини дуже рано призводить до порушень у системі гемостазу [2; 9], що привертає увагу багатьох клініцистів. У сучасних дослідженнях деяких авторів [5; 7; 10; 12] простежено зв'язок між пухлинним розвитком, метастазуванням і гемостазом. Цей факт підкреслює важливість вивчення гемокоагуляційних властивостей крові в онкологічних хворих при різних стадіях злоякісного процесу. Чималий інтерес становить дослідження локального органного гемостазу, оцінка гемостазіологічних показників крові, яка відтікає від ураженого злоякісною пухлиною органа, що певною мірою дозволяє судити про її роль у генезі гемокоагуляційних порушень [4].

Порушення в системі гемокоагуляції у хворих на злоякісні новоутворення нерідко призводять до розвитку тромботичних ускладнень [8], частота яких у процесі лікування становить 5–17 %, що значно вище, ніж у загальній популяції — 0,01 % [11]. У післяопераційному періоді частота розвитку венозного тромбозу різної локалізації в онкологічних

хворих становить від 25 до 86 % [2; 14], особливо висока вона при новоутвореннях шлунково-кишкового тракту [13].

Тромботичні ускладнення в онкологічних хворих нерідко супроводжуються геморагічними, що пояснюється розвитком ДВЗ-синдрому, який виявляється більш ніж у половини хворих на рак шлунка і товстої кишки [15]. У зв'язку з цим практичний і науковий інтерес являє оцінка гемокоагуляційних порушень у хворих на рак шлунково-кишкового тракту.

Мета дослідження — вивчити стан системного й органного гемостазу у хворих на рак шлунка і товстої кишки при різних стадіях злоякісного процесу.

### Матеріали та методи дослідження

Стан системи гемостазу був вивчений у 110 хворих, з них 62 хворих на рак шлунка, 48 — на рак товстої кишки; чоловіків — 61, жінок — 49. Хворих віком 30–39 років було 5, 40–49 років — 21, 50–59 років — 34, 60–79 років — 29. Хворих з I стадією захворювання було 7, з II стадією — 18, з III стадією — 51, з IV стадією — 34. Оцінка гемокоагуляції проводилася коагулологічними методами [1]. Як контрольні були результати дослідження стану згортальної системи крові 30 практично здорових осіб віком від 25 до 60 років. Визначали: час згортання цільної крові за Лі — Уайтом; час рекальцифікації плазми — за Н. D. Bergergof, L. Roka; силіконовий час

плазми — за F. K. Beller, H. Graeff; каоліновий час плазми — за З. С. Баркаганом; автокоагуляційний тест — за B. Bercarda et al.; протромбіновий час — за Квіком; тромбіновий час — за R. M. Biggs і R. G. Macfarlane; активність антитромбіну III — за A. Henssen, E. A. Loeliger у модифікації К. М. Бішевського; толерантність плазми до гепарину — за S. Sigg; етаноловий тест — за Godal et al. у модифікації В. Г. Личова; фібриноген В — за H. Gummine, R. N. Lions; спонтанний фібриноліз — за М. А. Котовщиковою і Б. І. Кузником. З метою оцінки впливу пухлинного процесу на систему гемостазу в 53 хворих були вивчені гемокоагуляційні властивості крові, що відтікає від шлунка і товстої кишки, уражених злоякісною пухлиною.

Взяття крові здійснювали під час операції шляхом пункції шлунково-сальникової вени у 28 хворих на рак шлунка, ободових і сигмоподібних вен — у 25 хворих на рак ободової кишки. Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Динаміка показників відображена на діаграмах, побудованих із використанням програми Excel Microsoft Office.

### Результати дослідження та їх обговорення

При госпіталізації у хворих на рак шлунка і товстої кишки спостерігалися порушення у системі гемостазу, які харак-



теризуються гіперкоагуляційними порушеннями, зниженням антикоагулянтної активності та пригніченням фібринолізу в периферичній крові. Про підвищення загальної коагуляційної здатності і прокоагулянтної активності крові у хворих на рак шлунка і товстої кишки свідчило скорочення часу згортання крові на 16,3 і 15,3 %, часу рекальцифікації плазми — на 17,2 і 17,8 %, силіконового часу — на 13,8 і 14,2 %, каолінового часу — на 18,7 і 18,1 % ( $P < 0,01$ ). Максимальна активність згортання крові (МА) підвищувалася відповідно на 8,5 і 6,3 %.

Протромбіновий час був скорочений у хворих на рак шлунка і товстої кишки на 9 і 10,7 %, а тромбіновий час, що характеризує кінцевий етап згортання, — відповідно на 12,9 і 11,6 %. Активність основного фізіологічного антикоагулянта антитромбіну III у хворих на рак шлунка була знижена на 20,6 %, спонтанний фібриноліз зменшений на 12,6 %, а у хворих на рак товстої кишки зменшення цих показників становило 19,5 і 14,1 %. Ретракція кров'яного згустка була збільшена на 13,7 і 14,7 %.

Позитивний тест на патологічний фібриноген В визначався у хворих на рак шлунка і товстої кишки в 37,1 і 31,2 % випадків, а позитивний етаноловий тест на розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК) спостерігався в 25,8 і 27,1 % хворих. Отримані дані свідчили про односпрямованість гемокоагуляційних порушень у хворих на рак шлунка і товстої кишки.

Про підвищення загальної коагуляційної здатності крові при прогресуванні захворювання свідчило скорочення часу згортання при III і IV стадіях раку шлунка — на 15,4 і 25,8 % ( $P < 0,01$ ), при I–II стадіях воно змінювалося невірогідно. Час рекальцифікації, силі-

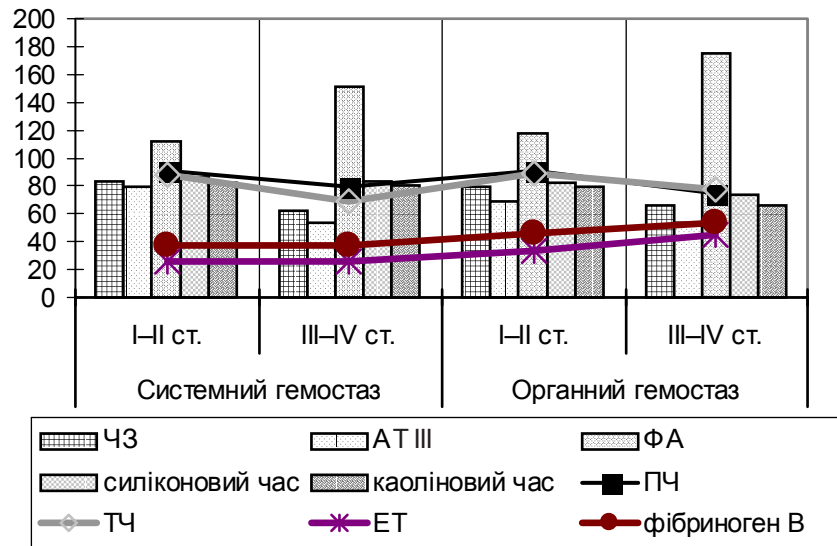


Рисунок. Динаміка показників системи гемостазу у хворих на рак шлунка

коновий і каоліновий час у хворих з III–IV стадіями захворювання зменшувалися, що свідчило про активацію I фази гемостазу (рисунок).

Про прискорення процесу згортання крові в II і III фазах гемокоагуляції при прогресуванні захворювання свідчило скорочення протромбінового і тромбінового часу у хворих з IV стадією раку шлунка на 13,3 і 20,4 % ( $P < 0,01$ ), тимчасом як при I–II стадіях воно змінювалося мало. Активність АТ III при початкових стадіях злоякісного процесу знижувалася на 6,8 %, при III стадії — на 20,8 %, при IV стадії — на 32,3 % ( $P < 0,01$ ). Спонтанний фібриноліз при I–II стадіях раку шлунка підвищувався на 12,6 % ( $P < 0,05$ ). Пригнічення фібринолізу при III стадії захворювання на 11,9 %, при IV стадії — на 34,8 % пов'язано, імовірно, з переважанням інгібіторів плазміногену над його активаторами.

При I–II стадіях раку шлунка фібриноген В визначався в 18,7 %, РФМК — у 12,5 % пацієнтів, при III стадії — у 32,1 і 21,4 % відповідно, а при IV стадії — у 61,1 і 44,4 % хворих.

У системі гемостазу хворих на рак товстої кишки при про-

гресуванні злоякісного процесу спостерігалися аналогічні зміни.

Дослідження органного гемостазу виявило більш високу загальну коагуляційну здатність і прокоагуляційну активність крові, що відтікає від пухлини шлунка та товстої кишки, порівняно з периферичною. Час рекальцифікації, силіконовий і каоліновий час крові, що відтікає від ураженого органа, у хворих на рак шлунка були скорочені на 15,7; 14,3 і 22 % відповідно порівняно з периферичною, а у хворих на рак товстої кишки — на 16,6; 12,1 і 19 %. Протромбіновий і тромбіновий час крові, що відтікає від пухлини, вірогідно не відрізнявся від показників периферичної. Активність А III органної крові при раку шлунка була знижена на 13 %, а при раку товстої кишки — на 14,1 %. При порівнянні гемокоагуляційних властивостей крові, що відтікає від пухлини шлунка, при різних стадіях захворювання виявлено такі зміни: час згортання, час рекальцифікації, силіконовий, каоліновий, протромбіновий і тромбіновий час органної крові при III і IV стадіях раку шлунка були скорочені на 17,7;



14,6; 11,1; 16,9; 16,6 і 12,0 % відповідно порівняно з показниками хворих із початковими стадіями захворювання.

Активність А ІІІ в органічному кровообігу у хворих на рак товстої кишки з розповсюдженим пухлинним процесом, що відповідає ІV стадії, була меншою на 26,4 %, а фібринолітична активність — на 36,7 %, ніж при локальній формі захворювання. Фібриноген В і РФМК реєструвалися при ІІ–ІІІ стадіях захворювання в 43,7 і 37,5 % випадків, а при ІV стадії — у 66,7 і 55,5 % хворих. При прогресуванні пухлинного процесу в хворих на рак шлунка та товстої кишки збільшувалася різниця між показниками органічного і системного гемостазу, які характеризують прокоагулянтну ланку гемокоагуляції, антикоагулянтну і фібринолітичну активність.

При початкових стадіях раку шлунка час згортання, силіконовий і каоліновий час крові, що відтікає від пухлини, було зменшено на 13,1; 12,4 і 18,7 % порівняно з периферичною, а при ІІІ і ІV стадіях — на 23,2; 15,2 і 23,8 %.

При І–ІІ стадіях раку шлунка активність А ІІІ в локальному кровообігу була нижчою на 7,2 % порівняно із системним, а при ІІІ і ІV стадіях — на 16,4 %. Спонтанний фібриноліз органічної крові при порівнянні з периферичною в початкових стадіях захворювання мав тенденцію до підвищення, а при локально-розповсюдженому і генералізованому злоякісному процесі був знижений на 22,7 %. У хворих на рак товстої кишки при прогресуванні захворювання зміни між показниками крові, що відтікає від органів, і периферичної крові також нарастали.

Отже, злоякісна пухлина насамперед призводить до розладів гемокоагуляції в крові, яка відтікає від органів, що

свідчить про первинну роль пухлини в зміні показників системи гемостазу периферичної крові.

### Висновки

1. У хворих на рак шлунка і товстої кишки в системному гемостазі спостерігаються гіперкоагуляційні зрушення, а саме: тромбінемія, зниження активності антитромбіну ІІІ на 20,6 і 19,5 %, пригнічення фібринолізу на 12,6 і 14,1 %. Органний гемостаз порівняно з системним характеризується більш високим прокоагулянтним потенціалом і зниженою активністю антитромбіну ІІІ (відповідно на 13 і 14,1 %).

2. Прогресування захворювання викликає односпрямовані зміни в стані органічного і системного гемостазу, що супроводжуються прискоренням процесу згортання крові на всіх етапах гемокоагуляції, зниженням активності антитромбіну ІІІ, пригніченням фібринолізу і приводить до збільшення різниці між показниками периферичної крові і крові, що відтікає від пухлини, з переважанням гіперкоагуляційних порушень останньої.

Проведені дослідження дозволяють певною мірою визначати стадію пухлинного процесу залежно від наявних порушень в системі гемостазу, що дає змогу застосовувати адекватні лікувальні заходи і знизити кількість тромботичних ускладнень й обумовлену ними летальність у хворих на новоутворення шлунково-кишкового тракту.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед – АО, 1999. — 224 с.
2. Воробьев Л. И. Тромбоэмболические осложнения у больных онкологического профиля // Онкология. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 70-72.

3. Гуляев Д. В. Эффективность и перспективы применения антикоагулянтов при лечении больных со злокачественными новообразованиями // Онкология. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 218-224.

4. Евстифеев С. В. Состояние гемостаза у больных раком желудка в динамике лечения // Проблемы современной онкологии: Тез. докл. IV Всерос. съезда онкологов. — Ростов н/Д, 1995. — С. 75-76.

5. Маджуга А. В., Сомова О. В., Елизарова А. Л. Патогенез, диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза у больных злокачественными новообразованиями // Материалы V Рос. онкол. конф. — М., 2001.

6. Онкологическая помощь населению / Под ред. В. М. Мерабишвили. — СПб., 2001. — 199 с.

7. Показатели системы гемостаза при развитии карциномы Льюис / А. В. Петик, Т. Н. Платонова, С. И. Андрианов и др. // Эксперимент. онкология. — 2002. — Т. 2, № 3. — С. 73-75.

8. Donati M. B. Cancer and thrombosis // Haemostasis. — 1994. — Vol. 24. — P. 128-131.

9. Falanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy // Haemostasis. — 1998. — Vol. 28, Suppl. 3. — P. 50-60.

10. Falanga A., Tickles F. R. Pathophysiology of the thrombotic state in cancer patients // Semin. Thromb. Hemost. — 1999. — Vol. 25. — P. 173-182.

11. Prevention of venous thromboembolism / W. H. Geerts, J. A. Heit, G. P. Clagett et al. // Chest. — 2001. — Vol. 119. — P. 132-175.

12. Abnormal coagulation and deep vein thrombosis in patients with advanced cancer / M. J. Johnson, I. D. Walker, M. W. Sproule et al. // Clin. Lab. Haematol. — 1999. — Vol. 21. — P. 51-54.

13. Letai A., Kuter D. J. Cancer, coagulation and anticoagulation // Oncologist — 1999. — Vol. 4. — P. 443-449.

14. Maladie thromboembolique et cancer / G. Meyer, D. Farge, F. Sauvaget et al. // Press med. — 1994. — Vol. 23. — P. 1767-1771.

15. Rickles F. R., Levine M. N., Edwards R. I. Haemostasis alterations in cancer patients // Cancer Metast. Rew. — 1992. — Vol. 11 — P. 237-248.

