

А. Е. Стеценко, А. В. Маджуга, О. В. Сомонова,
А. Л. Елизарова

**ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА И АНТИОКСИДАНТА
ЭМОКСИПИНА НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА
НА ЭТАПАХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

НИИ клинической онкологии

Развитие в организме злокачественной опухоли часто сопровождается нарушениями в системе гемостаза в виде хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), что обусловлено поступлением в кровоток высокоактивных прокоагулянтных и тромбопластических субстанций из опухолевых клеток [2, 4]. Для онкологических больных характерны также нарушения перекисного окисления липидов, которые в свою очередь активируют систему гемостаза, особенно его тромбоцитарное звено, приводят к ухудшению реологических свойств крови, коронарному спазму [3]. В то же время высокий риск развития острых проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) связывается именно с нарушениями в системе гемостаза, а некоторые «протромботические изменения» в системе гемостаза у больных ИБС могут быть прогностически неблагоприятными [1].

Оперативное вмешательство активизирует систему гемостаза и запускает процесс внутрисосудистого свертывания крови, тем самым повышая опасность развития тромбоцитарных осложнений в послеоперационном периоде [2, 3]. В связи с этим может быть полезным применение антикоагулянтов и антиоксидантов для профилактики повреждения миокарда у больных ИБС, оперируемых по поводу онкологических заболеваний.

Цель исследования: изучение особенностей действия антикоагулянта гепарина и антиоксиданта эмоксипина (ЭМП) на систему гемостаза в послеоперационном периоде у онкологических больных, страдающих ИБС.

Материалы и методы. Наблюдали 66 больных стенокардией напряжения II—III функционального класса, перенесших операции по поводу рака желудка, толстой кишки, почки. Все пациенты были разделены на 4 группы по характеру терапии: в 1-ю вошли 30 больных, получавших в послеоперационном периоде гепарин, во 2-ю — 5 больных, получавших до и после операции ЭМП, в 3-ю—7 больных, которым вводилась комбинация ЭМП и гепарина, в 4-ю (контрольную) группу — 24 больных, не получавших никакой терапии или принимавших только стандартные противоишемические и гипотензивные препараты. Изменения в системе гемостаза на этапах лечения контролировали по времени *R* тромбозластограммы (ТЭГ), концентрации фибриногена, протромбиновому индексу, содержанию растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) по этаноловому тесту, толерантности плазмы к гепарину, агрегации тромбоцитов. Все больные в первые 3—5 сут после операции получали инфузии декстранов. Гепарин применяли по 5000 ЕД подкожно каждые 6 ч в течение 3—5 дней сразу после операции. ЭМП вводили внутривенно капельно на физиологическом растворе в дозе 10 мг/кг. Препарат применяли до операции или 1 раз в сутки в течение 2 дней или 2 раза в день, предшествующий операции. После оперативного вмешательства ЭМП вводили 1 раз в сутки в течение 3—4 дней. Полученные данные обработаны методом однофакторного дисперсионного анализа. В каждой из групп сравнивали предоперационные показатели коагулограмм с результатами тестов на 1—2-е, 3—4-е и на 10—15-е сутки после операции. Результаты исследования представлены на рисунке.

A.E.Stetsenko, A.V.Manzhuga, O.V.Somonova, A.L.Elizarova

**THE EFFECT OF HEPARIN AND ANTIOXIDANT
EMOXIPIN ON HEMOSTASIS IN CANCER
PATIENTS WITH HEART ISCHEMIA
UNDERGOING SURGERY**

Institute of Clinical Oncology

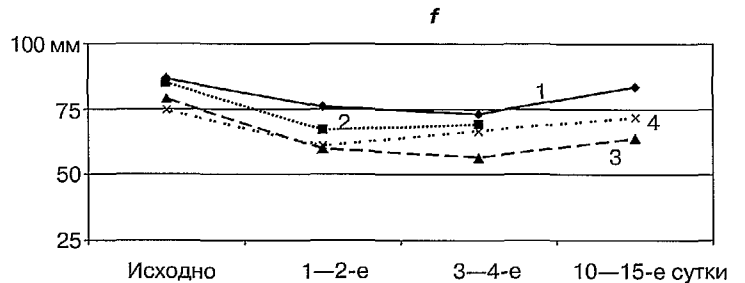
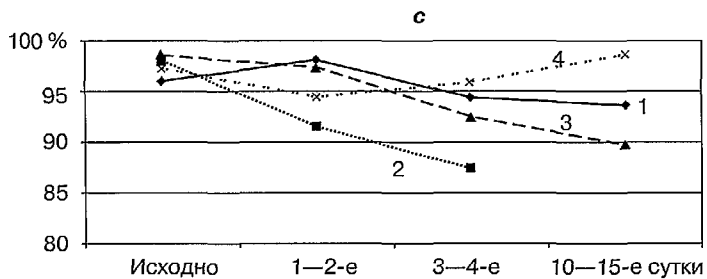
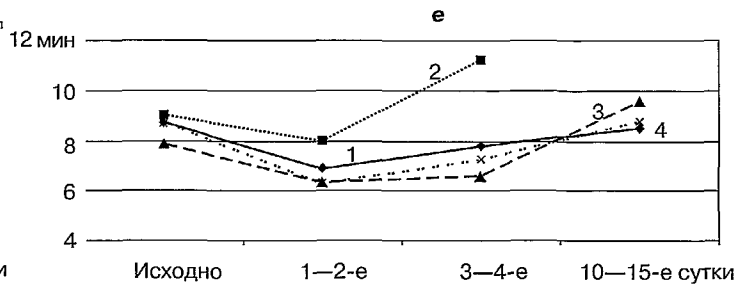
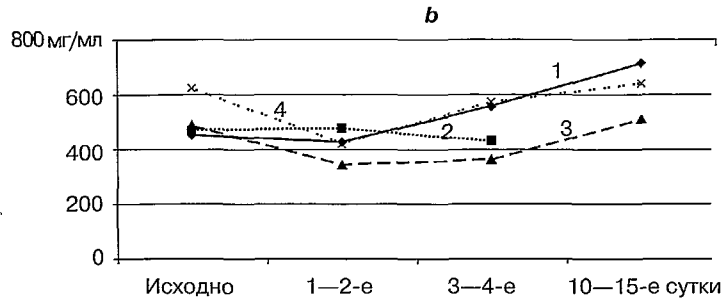
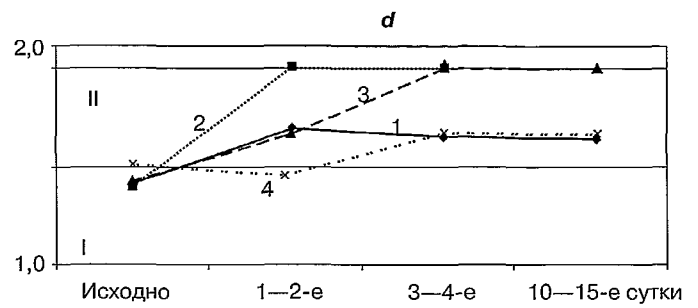
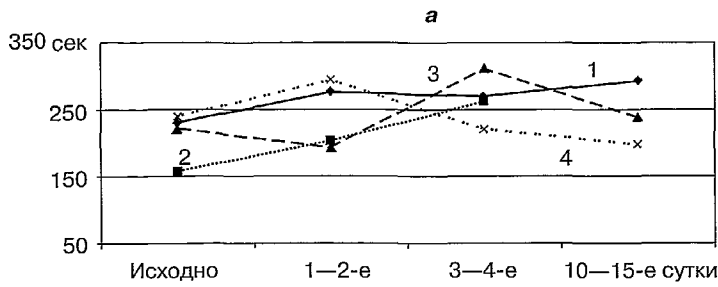
Cancer progression often proceeds in parallel with increasing hemostasis disturbance as chronic disseminated intravascular blood coagulation (DIC) due to release into circulation of highly active procoagulant and thromboplastic substances from tumor cells [2,4]. Cancer is also accompanied by lipid peroxidation which leads to activation of hemostasis especially its platelet component to result in deterioration of blood rheology and coronospasm [3]. On the other hand, increased risk of acute heart ischemia is related to hemostasis disturbance and some prothrombotic changes are suggestive of poor prognosis for patients with heart ischemia [1].

Surgical interference activates hemostasis and initiates intravascular blood coagulation thus increasing the risk of postoperative thrombotic complications [2,3]. Anticoagulant and antioxidant therapy may be useful for prevention of myocardial lesions in cancer patients with heart ischemia undergoing surgery.

Materials and Methods. The study was performed in 66 patients with angina of effort of functional class I-II undergoing surgery for gastric, colonic and renal cancers. The patients were stratified into 4 groups with respect to therapy they received: group 1 (30) was composed of patients receiving heparin postoperatively, group 2 (5) was given EMP pre- and postoperatively, group 3 (7) received EMP plus heparin combination, group 4 (24) was a control group receiving no special therapy except standard anti-ischemic and hypotensive drugs. On-treatment hemostasis changes were monitored by thromboelastogram (TEG) time *R*, fibrinogen concentration, prothrombin consumption index, soluble fibrin monomer complex (SFMC) content by ethanol test, heparin plasma tolerance, platelet aggregation. All patients received dextran infusions within the first 3 to 5 days after surgery. Heparin was administered at 5,000 U subcutaneously every 6 h for 3 to 5 days immediately following surgery. EMP was administered by intravenous drip at 10 mg per kg in saline solution. The drug was administered preoperatively once daily for 2 days or 2 times on the day prior to surgery. EMP was given once daily for 3 to 4 days postoperatively. Data processing was performed by single-factor analysis of variance. Preoperative coagulograms were compared with tests on days 1-2, 3-4 and 10-15 following surgery in each group. The results are summarized in the figure.

Results. An TEG *R* elongation trend as compared to baseline was seen on days 1 through 4 in all groups which was indicative of some slow-down in blood coagulability (see the figure, *a*). Unlike the control the patients receiving heparin had a shorter TEG *R* after day 4 which was corresponding to the drug withdrawal and indicative of increased blood coagulation potential due to reactivation.

Fibrinogen concentration (see the figure, *b*) decreased in a significant manner in the heparin group on days 1-2 after surgery. The same trend was seen in the heparin plus EMP group. The control and EMP groups demonstrated no



Показатели системы гемостаза в пред- и послеоперационном периоде на фоне терапии ЭМП, гепарином.

a — ТЭГ (R); b — концентрация фибриногена; c — протромбиновый индекс; d — РКМФ - этаноловый тест (I — отрицательный результат, II — положительный результат. Приближение средних значений на каждом этапе к II означает увеличение частоты положительных результатов теста в группе); e — толерантность плазмы к гепарину; f — агрегация тромбоцитов.

1 — контроль; 2 — ЭМП; 3 — ЭМП + гепарин; 4 — гепарин.

* — достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем.

Pre- and postoperative hemostasis tests in patients receiving heparin and EMP therapy.

a, TEG (R); b, fibrinogen concentration; c, prothrombin consumption index; d, SFMC (ethanol test: I, negative; II, positive. The mean values approaching II means increasing occurrence of positive tests in the group); e, plasma heparin tolerance; f, platelet aggregation.

1, control; 2, EMP; 3, EMP + heparin; 4, heparin.

*, significance of differences with baseline ($p < 0.05$).

Результаты. Во всех группах в 1-4-е сутки послеоперационного периода прослеживалась тенденция к удлинению времени реакции R ТЭГ (см. рисунок, a) относительно исходного уровня, что свидетельствовало о некотором замедлении общей свертывающей способности крови. У больных, получавших гепарин, в отличие от контрольной группы наблюдалось укорочение этого показателя после 4 сут, совпадающее с периодом отмены препарата и указывающее на повышение коагуляционного потенциала крови вследствие феномена «реактивации».

Концентрация фибриногена (см. рисунок, b) достоверно снижалась в группе, получавшей гепарин, на 1-2-е сутки после операции. Такая же тенденция проявлялась на фоне комбинированного применения гепарина и ЭМП. В контрольной группе и на фоне монотерапии ЭМП отчетливых изменений показателя в эти сроки не отмечено. Начиная с 3-4-х суток, т. е. после прекращения введения

considerable changes in this test. From days 3-4, i.e. after withdrawal of dextrans, heparin and EMP, all groups presented with a clear-cut increasing trend in fibrinogen concentration which rose to a two-fold normal level by days 10-15. This trend was statistically significant in the control and suggestive of increased risk of thrombotic complications late postoperatively both in untreated cases and in the heparin group after the drug withdrawal.

Prothrombin consumption index (see the figure, c) in the control and heparin group was changing but mildly. In the EMP patients this test was decreasing significantly by days 3-4 though did not overcome the normal limit. The heparin plus EMP group also presented with declining prothrombin consumption index by days 10-15, i.e. after the drugs were withdrawn. This was most likely not related to therapy and indicative of possible DIC progression after anticoagulant therapy withdrawal.

декстранов, гепарина и ЭМП, во всех группах отмечалась четкая тенденция к повышению концентрации фибриногена, содержание которого к 10—15-м суткам достигало уровня, в 2 раза превышающего нормальный. Статистически достоверно эта тенденция проявлялась в контрольной группе, указывая на повышение риска тромбоцических осложнений в позднем послеоперационном периоде как в этой группе, так и у больных после отмены гепарина.

Протромбиновый индекс (см. рисунок, *c*) в контрольной группе и у лиц, получавших гепарин, в послеоперационном периоде изменялся незначительно. На фоне терапии ЭМП показатель достоверно снижался к 3—4-м суткам, хотя и не выходил за пределы нормальных величин. В группе, получавшей комбинацию гепарина и ЭМП, к 10—15-м суткам, т. е. уже после отмены препаратов, протромбиновый индекс также достоверно снижался. Вероятно, это не было связано с характером терапии и может указывать лишь на возможность прогрессирования ДВС-синдрома после отмены антикоагулянтов.

При всех видах терапии и в контрольной группе наблюдалось нарастание частоты положительных результатов этанолового теста (см. рисунок, *d*), начиная с 1—2-х суток послеоперационного периода, что свидетельствовало об усилении хронического ДВС-синдрома. Надо отметить, что эта тенденция была наименее выражена у больных, получавших гепарин, и наиболее выражена на фоне терапии ЭМП. Таким образом, гепарин в отличие от ЭМП эффективно предотвращал послеоперационное нарастание РКМФ и соответственно снижал интенсивность хронического ДВС-синдрома.

Толерантность плазмы к гепарину (см. рисунок, *e*) достоверно повышалась начиная с 1—2-х суток послеоперационного периода и оставалась повышенной до 3—4-х суток. В наименьшей степени этот эффект был характерен для больных, получавших ЭМП, возможно, за счет малого числа наблюдений. К 7—15-м суткам при всех видах терапии толерантность плазмы к гепарину возвращалась к исходному уровню. Как известно, показания теста в наибольшей степени зависят от содержания в плазме антитромбина III, дефицит которого проявляется повышением толерантности плазмы к гепарину. В большинстве исследований, посвященных изучению гемостаза у хирургических больных, отмечалось снижение уровня антитромбина III в послеоперационном периоде, которое объяснялось расходом антитромбина III в процессе оперативного вмешательства на инактивацию тромбина [5, 6]. Таким образом, при всех видах терапии в 1—4-е сутки послеоперационного периода отмечались признаки снижения антипротромбиновой активности крови.

Агрегация тромбоцитов (см. рисунок, *f*) в послеоперационном периоде снижалась во всех группах. Однако если в контрольной группе отмечалась лишь тенденция к снижению агрегации в 1—4-е сутки с последующим ее увеличением, то на фоне терапии ЭМП и гепарином наблюдалось достоверное снижение агрегации до момента отмены ЭМП и гепарина, т. е. до 3—4-х суток послеоперационного периода. Дальнейшее наблюдение показало, что агрегация возвращалась к исходному уровню к 10-м суткам послеоперационного периода.

There was increase in the rate of positive ethanol tests in all test and control groups beginning on days 1-2 following surgery which was evidence of aggravation of chronic DIC (see the figure, *d*). This trend was least marked in patients receiving heparin and most marked in the EMP patients. Thus, unlike EMP heparin effectively prevented postoperative rise in SFMC and reduced chronic DIC intensity.

Plasma heparin tolerance (see the figure, *e*) increased significantly from postoperative days 1-2 and remained high up to days 3-4. This effect was least characteristic of EMP group seemingly due to few cases under study. Plasma heparin tolerance returned to baseline in all groups by days 7-15 following surgery. As known this test depends to the most extent upon plasma antithrombin III content, the factor deficiency being indicative of increased heparin tolerance. Most investigators reported of a postoperative antithrombin III fall which was explained by antithrombin III consumption due to thrombin inactivation during surgery [5,6]. So, there was evidence of decreased antithrombin activity on postoperative days 1 to 4 irrespective of therapy.

Platelet aggregation (see the figure, *f*) decreased postoperatively in all groups. However, the control presented only with a decreasing trend on days 1-4 which further changed into a rise, while EMP and heparin patients demonstrated a statistically significant fall in the aggregation up to EMP and heparin withdrawal, i.e. days 3-4 after surgery. The test returned to baseline by postoperative day 10.

The decreased TEG R, increased fibrinogen, SFMC and platelet aggregation after heparin withdrawal may be evidence of increased risk of thrombosis late postoperatively.

In conclusion, our study demonstrated that postoperative administration of heparin and EMP reduced intensity of chronic DIC. EMP inhibited platelet aggregation only while heparin reduced activities of both platelet and procoagulation components of hemostasis. Therefore, combination of heparin and EMP may be recommended to enhance antithrombotic and antioxidant effects. The combination therapy has not led to excessive fall in platelet aggregation or inhibition of procoagulant factors and can be considered a safe postoperative treatment of cancer patients.

Следует отметить, что укорочение времени R ТЭГ, повышение фибриногена, РКМФ и агрегации тромбоцитов после отмены гепарина может свидетельствовать о повышении риска тромбозов в позднем послеоперационном периоде.

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение гепарина и ЭМП снижало интенсивность подострого хронического внутрисосудистого свертывания крови в послеоперационном периоде. ЭМП тормозил только агрегацию тромбоцитов, а гепарин понижал активность и тромбоцитарного, и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза. Следовательно, для получения более полноценного антитромботического и антиоксидантного эффекта предпочтительнее использовать комбинацию гепарина и ЭМП. Сочетанное введение препаратов

не приводило к чрезмерному снижению агрегации тромбоцитов или угнетению прокоагулянтного звена системы гемостаза и может считаться достаточно безопасным при применении послеоперативных вмешательств у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гасилин В. С., Сидоренко Б. А. Стенокардия. — М., 1987.
2. Елизарова А. Л. Диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза при хирургическом лечении больных раком толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 618.19-006.6-08

Д. К. Абдылдаев, В. П. Летагин, В. Н. Богатырев,
В. Д. Ермилова

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРИ МЕДУЛЛЯРНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Медуллярный рак молочной железы относится к редким гистологическим формам. Термином «медуллярный рак» обозначают новообразования различной локализации, однако медуллярный рак молочной железы не имеет ничего общего в плане морфо- и гистогенеза с медуллярным раком щитовидной железы и не является синонимом солидного рака. Впервые он выделен в самостоятельную группу F. W. Stewart [9]. Медуллярный рак следует отличать от инфильтративного протокового рака солидного строения низкой дифференцировки, иногда от веретенчатого рака молочной железы, карцинома и злокачественных лимфом. Основными критериями при постановке морфологического диагноза этой формы являются практически полностью отсутствующая органоидность строения, слабое развитие стромы с лимфоидной инфильтрацией в ней и по периферии узла, четкие границы опухоли, крупные ядра со светлыми четкими полиморфными ядрышками [1, 4, 6—8].

Частота медуллярного рака, по данным различных авторов [6], составляет от 0,4 до 16%, в среднем 5—7%, по данным РОНЦ РАМН — 3,1% случаев рака молочной железы [2, 3]. Целью настоящего исследования является изучение влияния клинико-морфологических характеристик на прогноз и выживаемость больных медуллярным раком молочной железы.

Материалы и методы. Нами проанализированы сведения о 112 больных, у которых был обнаружен медуллярный рак молочной железы, получавших лечение в клиниках РОНЦ РАМН с 1985 по 1995 г.

Данные о больных были закодированы согласно разработанной классификационной системе, содержащей 56 признаков, которые включают 246

3. Ларионова В. Б. Использование антиоксидантов в комплексе интенсивной терапии у больных раком легкого: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
4. Маджуга А. В., Соимова О. В., Елизарова А. Л. и др. // *Materiala MEDICA*. — 1997. — N 1 (13). — С. 45—52.
5. Маслихова В. Н. Профилактика тромботических осложнений при хирургическом лечении онкогинекологических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
6. Рябов Г. А., Пасечник И. Н. // *Гематол. и трансфузиол.* — 1992. — Т. 37, № 7—8. — С. 23—25.

Поступила 04.04.2000 / Submitted 04.04.2000

D.K.Abdyldayev, V.P.Letyagin, V.N.Bogatyrev,
V.D.Ermilova

PROGNOSTIC VALUE OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN MEDULLARY BREAST CANCER

Institute of Clinical Oncology

Medullary breast cancer is a rare histological type. The term 'medullary cancer' combines neoplasms of different sites but 'medullary breast cancer' has nothing in common with 'medullary thyroid cancer' by morphological and histological features, and is not a synonym of solid cancer. It was first distinguished as an individual type by F.W.Stewart [9]. Medullary cancer should be differentiated from infiltrative ductal cancer of solid structure and poor differentiation, sometimes from spindle-cell breast carcinoma, carcinoid and malignant lymphoma. Principal morphological characteristics of this type are practically full absence of organoid features, poorly developed stroma with lymphoid infiltration in itself and in lesion periphery, clear-cut tumor borderlines, large nuclei with light clear polymorphous nucleoli [1,4,6-8].

Medullary breast cancer is 0.4 to 16% (mean 5-7%) of all breast cancers according to different authors [6] and 3.1% according to CRC RAMS statistics [2,3].

The purpose of this investigation was to study the effect of clinical and morphological features on prognosis and survival in medullary breast cancer.

Materials and Methods. The study was performed in 112 cases with medullary breast cancer managed at the CRC RAMS during 1985 to 1995.

The patients' characteristics were encoded according to a classification system consisting of 56 signs and subdivided further into 246 subsigns to describe clinical, diagnostic and morphological cancer features as well as immediate and follow-up results of treatment. Calculation and comparison of statistical significance of differences of mean values, comparison of significances of differences in frequencies of events (by Student's t-test) was performed using a SAS program package for computed analysis. Differences were considered statistically significant if their probabilities were not less than 95%