

Ю. Е. БЕРЕЗОВ, Е. П. СТЕПАНЯН, М. Д. ЛАПИН

О ВЛИЯНИИ ТРОМБООБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ НА БЕЛКОВЫЕ ФРАКЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ КАРДИАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДА

В литературе сложилось мнение, что рак внутренних органов является одной из наиболее частых причин тромбоза вен вообще и появления тромбоэмболических послеоперационных осложнений в частности.

Одно из первых мест в этом отношении, по мнению Е. М. Тареева [10], занимает рак поджелудочной железы, дающий почти в одной трети всех случаев множественные тромбозы вен, на втором месте — рак желудка и на третьем — рак легкого. По данным А. А. Наумовой [7], из 89 тромбозов в 18 случаях тромбозы были ракового происхождения.

А. И. Струков и Н. Н. Васильева [9] на 14 853 вскрытиях нашли в 128 случаях эмболию легочной артерии (0,86%). При этом наибольший процент тромбозов и эмболий приходится на заболевания сердечно-сосудистой системы и на опухоли с локализацией в органах брюшной полости и малого таза.

Операционная же травма усиливает предрасполагающие моменты к тромбообразованию. М. Г. Шабанова на 1154 секциях в 17 случаях нашла тромбоэмболию легочной артерии, причем у 9 из них причиной тромбоэмболий явилось оперативное вмешательство.

Относительную частоту возникновения тромбозов и тромбоэмболий у раковых больных, по-видимому, можно объяснить имеющимися у них своеобразными изменениями сосудистой стенки, а также изменениями качественного состава крови. Особенно важное значение при этом имеют изменения в белковом спектре сыворотки крови раковых больных, у которых многие авторы [2, 3, 6, 8 и др.] наблюдали сдвиги белковых фракций в сторону увеличения глобулинов и фибриногена и уменьшения альбуминов. В то же время, по мнению других авторов, накопление тромбогенных белковых веществ имеет большое значение при тромбообразовании.

Кроме того, в настоящее время является доказанным, что большая часть плазменных факторов свертывания крови представлена белками сложной молекулярной структуры, принадлежащими к группе глобулина [1, 4, 5 и др.].

Б. А. Кудряшовым и сотрудниками [4] с помощью электрофореза установлена известная связь отдельных факторов свертывания крови с определенными белковыми фракциями. Авторами показано, что три бел-

ковых компонента, принимающих участие в I фазе свертывания крови — факторы VII, X и тромботропин, — обладают различной электрофоретической подвижностью и, следовательно, относятся к различным группам белковых веществ. Ими также установлено, что фактор VII не однороден и на электрофореграмме образует две ясно выраженные полосы, соответствующие альфа₂ и гамма-глобулинам сыворотки крови. Фактор X электрофоретически однороден и является гамма-глобулином, а тромботропин — альфа-глобулином.

Хенстел и Фейнштейн (Henstell H., Felinstein M.), изучая два типа преципитирующихся белков крови — эвглобулин и криоглобулин, встречающиеся при множественной миеломе и эвглобулинии, найденные при циррозе печени, приходят к выводу, что эти патологические белки плазмы имеют связь с фибриногеном, гамма-глобулином и протромбином. По мнению авторов, обнаруженная взаимосвязь патологических белков плазмы с белками, имеющими непосредственное значение в механизме свертывания крови, может иметь более общее значение, проявляясь при различных заболеваниях.

Согласно литературным данным, белковую природу имеют не только факторы свертывания крови, но и факторы, препятствующие образованию тромба.

Изучая свойства эндогенного антикоагулянта в крови больных, страдающих кровоточивостью, Лаурелль и Нильсон (Laurell A., Nilsson J.), Верстрате и Ванденбрауке (Verstraete M., Vanderbroucke Y.) пришли к выводу, что он также связан с белковой фракцией гамма-глобулинов. При этом авторы рассматривают появление ненормальных компонентов в сыворотке крови как выработку антител в процессе аутоиммунизации организма.

Учитывая все вышеизложенное, можно полагать, что нарушения в белковом спектре сыворотки крови у больных злокачественными новообразованиями могут являться одним из моментов, предрасполагающих к тромбообразованию. И, наоборот, тромбообразовательные процессы в свою очередь влияют на состояние белкового спектра сыворотки крови.

В этой связи определенный интерес представляет работа Фьяккавенто, Курро и Валенте (Fiaccavento W., Curros, Valente A.), которые, проводя электрофоретическое исследование белков сыворотки крови у 15 больных, страдающих тромбофлебитом нижних конечностей, и у 7 больных с постфлебитическим синдромом, установили, что у больных в острой фазе заболевания постоянно отмечается гиперглобулинемия за счет альфа и гамма фракций. В случаях, когда было отмечено исключительное увеличение гамма-глобулинов, заболевание принимало острый характер и переходило в хроническую форму.

Заметное повышение фракции гамма-глобулинов было отмечено и Роз (Rose J.) при операциях, сопровождающихся тромбозами и воспалениями. У больных, у которых после операции развился тромбоз коронарных сосудов сердца, автор обнаружил ненормальный белок во фракции гамма-глобулинов.

Исследования указанных авторов частично совпадают с результатами, опубликованными Антонини и Пиве (Antonini M., Pive J.), Люксом (Luxs), Монторси с сотрудниками (Montorsi W.), и подтверждают концепцию, согласно которой возникновение тромбофлебитического процесса всегда сопровождается изменениями коллоидного равновесия плазмы—гипоальбуминемией, увеличением глобулиновых фракций, фибриногена, а также увеличением скорости оседания эритроцитов—«тревожный белковый синдром».

Исходя из сказанного, нам представлялось интересным провести исследования белковых фракций сыворотки крови у больных раком кардии и пищевода не только при наличии послеоперационных тромбозов и тромбоэмболий, но также после терапевтических доз антикоагулянтов, применяемых нами с целью профилактики и лечения тромбозов и эмболий.

С этой целью нами исследовались общий белок и белковые фракции сыворотки крови у 190 больных (187 больных раком кардии и пищевода и 3 больных раком тела желудка). У 128 больных эти показатели определялись в динамике, т. е. до операции, на 2-й, 5-й, 10-й и 20-й день после нее. Причем у 30 больных указанная динамика исследования велась после применения антикоагулянтов в пред- и послеоперационном периоде. По возрасту больные распределялись следующим образом: в возрасте до 40 лет было 10 больных, до 50 лет—31 больной и 4 больных свыше 70 лет. Остальные 145 больных были в возрасте от 51 года до 70 лет.

Общий белок сыворотки крови мы определяли на рефрактометре, а белковые фракции — методом электрофореза на бумаге. За норму белка и белковых фракций сыворотки крови мы приняли данные, полученные при исследовании этих показателей у 50 здоровых доноров: общий белок—7—9%, альбумины—56,9%, альфа₁—3,51%, альфа₂—7,6%, бета—12,8% и гамма-глобулины—19,2%.

При исследовании общего белка сыворотки крови у 102 больных раком кардиального отдела желудка мы отметили гипопротейнемию у 13 больных (5,90—6,98%), у 84 больных общий белок сыворотки крови оказался в пределах нормы (7,2—9%) и только у 5 больных он был несколько выше (9,35%).

При изучении белковых фракций сыворотки крови у этих же больных мы нашли глубокие изменения в виде снижения альбуминов в среднем на 15,54—12,38% по сравнению с нормой и увеличение всех фракций глобулинов, особенно альфа₁ и альфа₂-глобулинов, которые увеличиваются почти вдвое против нормы.

Определение содержания общего белка и белковых фракций сыворотки крови нами было проведено у 85 больных раком пищевода. Наши исследования показали, что у большинства этих больных, т. е. у 67 из 85 больных, общий белок сыворотки крови был в пределах нормальных величин (7—9%), у 18 больных — выше нормы (9,35—10,41%) и ни у одного больного уровень общего белка не был ниже нее.

Со стороны белковых фракций сыворотки крови у больных раком пищевода наблюдались те же нарушения, что и у больных раком кар-

лии с той лишь разницей, что у больных раком кардии эти нарушения были выражены в несколько большей степени.

В послеоперационном периоде в первые 20 дней умер 41 больной и трое больных были выписаны на амбулаторное лечение. В связи с этим исследование общего белка и белковых фракций сыворотки крови на 2-й день после операции было проведено у 119 больных, на 5-й — у 107, на 10-й — у 97, на 20-й — у 84 больных раком кардии и пищевода.

При исследовании общего белка сыворотки крови у 119 больных на 2-й день после операции было найдено, что более чем у половины обследованных больных (52,1%) содержание его уменьшилось по сравнению с исходными данными на 0,6—2,0%, у 31,1% — осталось на прежнем уровне, а у 16,8% больных, напротив, наблюдалось увеличение на 0,6—2,0%.

При последующем определении было найдено, что к 5—10 дню после операции количество больных со сниженным содержанием общего белка в сыворотке крови несколько увеличилось и составило 71,2% общего числа обследованных больных. Уровень общего белка у них колебался в пределах 5,03—6,55%, а у остальных больных он был на исходных цифрах или незначительно превышал их.

В дальнейшем наблюдалось медленное повышение содержания общего белка сыворотки крови, однако к 20 дню после операции только у 41,6% больных он достигал исходных цифр. У остальных 58,4% больных общий белок сыворотки крови продолжал оставаться ниже предоперационного уровня. Причем у 36 из 49 больных этой группы содержание общего белка сыворотки крови колебалось в пределах 5,03—6,55%.

Таким образом, в послеоперационном периоде у больных раком кардии и пищевода отмечается снижение уровня общего белка сыворотки крови, которое наиболее ярко выражено к 5—10 дню после операции.

Хотя явление гипопротейнемии несколько и уменьшается к 20 дню после операции, тем не менее у части больных (у 42,8%) общий белок в сыворотке крови все еще оставался ниже 7—6%.

При исследовании у этих же больных в той же динамике белковых фракций сыворотки крови мы нашли, что альбумины более чем в половине случаев (58,8%) уже на второй день после операции снизились по сравнению с исходными данными на 6—9%. У одной трети больных (у 32%), напротив, содержание альбуминов сыворотки крови несколько повысилось (в среднем на 5—8%), а у остальных 9,2% больных они остались без изменений.

Так же, как и общий белок, альбумины сыворотки крови в последующие дни послеоперационного периода у большинства больных продолжали снижаться и заметно отличались от исходных цифр. Наиболее часто (у 82,92—85,95% больных) и наиболее значительно альбумины сыворотки крови снижались к 5—10 дню после операции и достигали 26—40%. Лишь у небольшой части больных (у 14,5%) к 10 дню альбумины сыворотки крови были на исходных цифрах или незначительно превышали их. В дальнейшем отмечается тенденция к повышению содержания альбуминов сыворотки крови, но исходной величины к 20 дню после опера-

ции они достигали только у 17 больных из 84 обследованных, что составляет 20,2%. У остальных 67 больных альбумины сыворотки крови все еще оставались сниженными.

Таким образом, в послеоперационном периоде у больных раком кардиального отдела желудка и пищевода альбумины сыворотки крови снижаются более значительно, чем общий белок. Кроме того, после своего максимального снижения они повышались значительно медленнее по сравнению с общим белком сыворотки крови.

Если содержание общего белка сыворотки крови на 20-й день после операции достигло предоперационного уровня или несколько превышало его у 41,6% больных, то альбумины сыворотки крови к 20 дню после операции достигли исходных цифр только у 20,2% больных раком кардии и пищевода.

Менее выраженное снижение и более быстрое увеличение содержания общего белка сыворотки крови по сравнению с изменениями альбуминов сыворотки крови у больных раком кардии и пищевода можно объяснить за счет повышения содержания грубодисперсных белковых фракций крови.

И действительно, все глобулиновые фракции сыворотки крови у них в послеоперационном периоде были повышены. Особенно резкое повышение наблюдалось со стороны альфа₁- и альфа₂-глобулинов к 5—10 дню после операции, в то время как бета- и гамма-глобулины чаще и наиболее значительно повышались к 10—20 дню после операции.

Таким образом, в послеоперационном периоде у больных раком кардии и пищевода отмечается снижение альбуминов сыворотки крови и повышение глобулиновых фракций. Причем у большинства больных содержание альбуминов сыворотки крови даже к 20 дню после операции не достигает исходных величин. У части больных наблюдается дальнейшее их значительное снижение.

Степень выраженности этих изменений находится в прямой зависимости от характера (радикальности), объема оперативного вмешательства, наличия и тяжести послеоперационных осложнений, в том числе и от наличия послеоперационных тромбозов и тромбоэмболий.

Из 128 больных (125 больных раком кардии и пищевода и 3 больных раком тела желудка), подвергшихся оперативному лечению и обследованию в послеоперационном периоде, тромбозы и тромбоэмболии были у 15 больных, а у 2 больных тромбоэмболия легочной артерии возникла во время операции. При этом у 14 больных были отмечены тромбозы вен нижних конечностей, осложнившиеся у 7 из них тромбоэмболией легочной артерии. У одной больной был тромбоз ушка левого предсердия, осложнившийся тромбоэмболией средней мозговой артерии, и у 2 больных в послеоперационном периоде развился тромбоз вен петли тонкого кишечника, взятой для анастомоза. Все 8 больных с тромбоэмболиями и двое больных с тромбозами вен петли тонкого кишечника погибли в ближайшие часы или дни после операции. Необходимо отметить, что у 6 больных тромбозы вен сочетались с другими послеоперационными ослож-

нениями. У 4 больных они сочетались с бронхопневмонией, у одного больного с некрозом дна желудка, выведенного в предгрудинную клетчатку, и нагноением послеоперационной раны и, наконец, у одного больного—с несостоятельностью пищеводно-желудочного анастомоза.

При изучении белкового спектра сыворотки крови у больных с послеоперационными тромбозами и тромбоэмболиями мы нашли снижение уровня общего белка сыворотки крови на 0,6—2% у 9 больных, у 7 больных он оставался без изменений, а у одного больного, напротив, наблюдалось незначительное его повышение. Что же касается белковых фракций сыворотки крови, то у 15 больных наблюдалось снижение содержания альбуминов в среднем на 10—12% и у двух больных содержание их оставалось почти на исходном уровне. Альфа₁-глобулины увеличились на 3—6% у 13 больных, у 4—они оставались без изменений или несколько уменьшились (на 2%). Наиболее значительно (в среднем на 6—10%, а у отдельных больных на 15—18% против исходных цифр) увеличивались альфа₂- и гамма-глобулины, только у 2 больных содержание их в крови осталось без изменений. Что же касается бета-глобулинов, то они несколько увеличились только у 3 больных из 17, а у остальных 14 больных они остались на уровне исходных цифр или незначительно уменьшились.

Таким образом, в отличие от первых дней послеоперационного периода у больных с гладким течением, у которых в большинстве случаев отмечалось некоторое снижение альбуминов и увеличение альфа₁- и альфа₂-глобулинов и несколько реже бета- и гамма-глобулинов, у больных с послеоперационными тромбозами наряду с более значительным снижением альбуминов отмечается частое и довольно резко выраженное увеличение альфа₂- и гамма-глобулиновых фракций.

Эти изменения со стороны общего белка и белковых фракций сыворотки крови у ряда больных, имевших и другие серьезные осложнения, нельзя отнести только за счет тромбообразования. Однако в случаях массивных тромбозов вен нижних конечностей, осложнившихся тромбоэмболиями, когда другие осложнения отсутствовали, несомненно, что значительная роль в появлении указанных сдвигов в белковом спектре сыворотки крови принадлежит тромбообразовательным процессам. Вполне возможно, что выраженная гиперглобулинемия у этих больных явилась одним из предрасполагающих моментов к тромбообразованию. Указанные изменения со стороны белковых фракций сыворотки крови особенно четко были нами отмечены у 2 больных, у которых во время оперативного вмешательства возникли тромбозы вен нижних конечностей, осложнившиеся тромбоэмболиями легочной артерии с летальным исходом.

Таким образом, тромбозы и тромбоэмболии, возникшие как во время оперативных вмешательств, так и после них, сопровождаются снижением у половины больных содержания общего белка сыворотки крови, снижением у большинства больных содержания альбуминов и повышением альфа₂- и гамма-глобулиновых фракций сыворотки крови.

Как нами уже указывалось ранее, с целью борьбы с послеоперационными тромбозами и тромбоэмболиями как до операции, так и после нее мы применяли антикоагулянты под строгим контролем за состоянием факторов свертывания крови, анализов мочи и кала на скрытую кровь*. Под нашим наблюдением было 30 больных. При исследовании белковых фракций сыворотки крови в процессе антикоагулянтной терапии нам не удалось обнаружить заметных изменений по сравнению с их изменениями у больных, не получавших антикоагулянты. Возможно, что это обусловлено тем, что применяемые нами дозы антикоагулянтов слишком малы, чтобы вызвать выраженные сдвиги в белковом спектре крови. С другой стороны, не исключена возможность, что изменения под влиянием антикоагулянтов в белковом спектре сыворотки крови наступают, но они настолько незначительны, что на фоне грубых нарушений белковых фракций крови у больных раком кардии и пищевода эти изменения методом электрофореза на бумаге не удастся уловить.

На основании всего вышеизложенного можно прийти к следующим выводам:

1. Содержание общего белка сыворотки крови в предоперационном периоде у большинства больных раком кардии и пищевода находится в пределах нормы. У части больных (у 18—20%) имелись явления как гипо-, так и гиперпротеинемии.

2. Для больных раком кардии и пищевода характерна диспротеинемия, выражавшаяся в снижении альбуминов и в повышении глобулиновых фракций главным образом за счет альфа₁- и альфа₂-глобулинов.

3. В послеоперационном периоде у подавляющего большинства больных отмечается гипопропротеинемия и усиливаются явления диспротеинемии. Наиболее значительно снижаются альбумины и увеличиваются альфа₁- и альфа₂-глобулины к 5—10 дню после операции, бета- и гамма-глобулины — к 10—20 дню после операции.

4. Осложнение послеоперационного периода тромбозами и тромбоэмболиями у больных раком кардиального отдела желудка и пищевода, так же как и возникновение их во время оперативных вмешательств, сопровождается снижением у половины больных содержания общего белка, у большинства больных — альбуминов сыворотки крови и повышением альфа₂- и гамма-глобулиновых фракций.

5. Характерных изменений со стороны белковых фракций сыворотки крови под влиянием антикоагулянтной терапии как в пред-, так и в послеоперационном периоде у больных раком кардии и пищевода выявить методом электрофореза на бумаге не удастся.

Институт грудной хирургии
АМН СССР

Поступило 16.IX 1962 г.

* Схема применения антикоагулянтов, Грудная хирургия, 1960, 6.

Յ. Ե. ԲԵՐԵՅՈՂՈՎ, Ե. Պ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Մ. Դ. ԼԱՊԻՆ

ԽՅԱՆԱԿԱԶՄԱԿԵՐՊԱԿԱՆ ՊՐՈՅԵՍՆԵՐԻ ԵՎ ՀԱԿԱՄԱԿԱՐԴԻՉ
ԲՈՒԺՄԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐՅԱՆ ՇԻՃՈՒԿԻ ՍՊԻՏԱԿՈՒՅԱՅԻՆ ԴՐՈՒՅՔԻ
ՖՐԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ՎՐԱ ՍՏԱՄՈՔՍԻ ԵՎ ՈՐԿՈՐԻ ՔԱՂՅԿԵՂԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ու մ

Հեղինակները ուսումնասիրել են ռեֆրակտոմետրիկ եղանակով արյան շիճուկի մեջ ընդհանուր սպիտակուցը, իսկ թղթի վրա էլեկտրոֆորեզի մեթոդով սպիտակուցային ֆրակցիաները ստամոքսի և որկորի քաղցկեղով տառապող 190 հիվանդների մոտ: Վիրահատումից հետո 128 հիվանդների մոտ կատարված են կրկնակի հետազոտություններ: 30 հիվանդների մոտ հիշյալ հետազոտությունները կատարվել են հակամակարդիչ գեղորայքների կիրառման հետ զուգահեռ՝ վիրահատությունից առաջ և հետո:

Վիրահատման ենթարկված 128 հիվանդներից 17-ի մոտ հայտնաբերվել են խցանումներ և թրոմբոէմբոլիկ բարդություններ:

Հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ երբ վիրահատման ժամանակ կամ նրա հաջորդող շրջանում զարգանում են խցանումներ կամ թրոմբոէմբոլիկ բարդություններ, ապա մոտ 50% դեպքերում նկատվում է ընդհանուր սպիտակուցի քանակի պակասում, իսկ հիվանդների մեծամասնության մոտ՝ ալբամինի քանակի իջեցում և ալֆա-գամմա-գլոբուլինների քանակի բարձրացում:

Բնորոշ փոփոխություններ չեն գրանցվել սպիտակուցային ֆրակցիաների կողմից հակամակարդիչ գեղորայքների կիրառման դեպքում՝ ինչպես նախա, այնպես էլ ետվիրահատումից շրջանում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Андриенко Г. В. ДАН СССР, 1957, т. 112, 3, стр. 474.
2. Григоров С. С. Грудная хирургия, 1960, 2, стр. 87.
3. Дунаевский М. И. Врачебное дело, 1938, 10, стр. 466.
4. Кудряшов Б. А., Андриенко Г. В., Кукушкина Г. В. ДАН СССР, 1959, т. 124, 2, стр. 452.
5. Кузин А. М. В кн.: Тромбозы и эмболии. М., 1951, стр. 21.
6. Лапин М. Д. Грудная хирургия, 1960, 4.
7. Наумова А. А. В кн.: Тромбозы и эмболии. М., 1951, стр. 39.
8. Рябов М. Ф. Русская клиника, 1925, 13, стр. 734.
9. Струков А. И., Васильева Н. Н. Хирургия, 1958, 10, стр. 86.
10. Тареев Е. М. В кн.: Тромбозы и эмболии, М., 1951, стр. 114.
11. Шабанова М. Г. В кн.: Вопросы патологии крови и кровообращения. Л., 1959, стр. 154.