



ОЦЕНКА ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И АКТИВНОСТИ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Стуклов Н.И.^{1,2}, Сушинская Т.В.²

¹ ФГАУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минздрава России (Москва, Россия)

117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)

125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Ключевые слова:

онкогинекологические заболевания, рак шейки матки, аденокарцинома шейки матки, железисто-плоскоклеточный рак шейки матки

Keywords:

oncological diseases, cervical cancer, cervical adenocarcinoma, glandular squamous cell cervical cancer, squamous cervical cancer

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-2



Для корреспонденции:

Стуклов Николай Игоревич – д.м.н., профессор, врач-гематолог поликлиники МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии, руководитель курса гематологии ФГАУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минздрава России
Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
E-mail: stuklovn@gmail.com
Статья поступила 07.01.2016, принята к печати 15.02.2016

For correspondence:

Stuklov Nikolay Igorevich – PhD, MD, professor, oncogematologist of polyclinical department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Department of hospital therapy, course Director of Hematology, SBEO HPE «People's Freindship University of Russia»
Address: 6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia
E-mail: stuklovn@gmail.com
The article was received 07.01.2016, accepted for publication 15.02.2016

Резюме

Рак шейки матки (РШМ), несмотря на доступность и информативность методов, облегчающих постановку диагноза, не сдает лидирующих позиций как одно из самых распространенных онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у женщин во всем мире. Высокая распространенность анемий и тромботических осложнений в указанной группе определяет не только качество жизни больных, но и исход основного заболевания.

Цель исследования — определение закономерностей изменения эритроцитарных показателей периферической крови и состояния сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных раком шейки матки в зависимости от стадии заболевания и гистологического варианта опухоли.

Материалы и методы. В работе изучены показатели эритроцитарного и коагуляционного гемостаза у 74 пациенток с РШМ (средний возраст 46,49 ± 11,78 лет). Исследование крови проводилось при первичном обследовании пациенток на догоспитальном этапе.

Результаты. Доказано, что распространение опухоли за пределы шейки матки оказывает системное влияние на кроветворение, гемостаз, значимо повышая риск венозной тромбоземболии и гематогенной диссеминации болезни (метастазирования). При аденокарциноме и диморфном (железисто-плоскоклеточном) раке шейки матки показано достоверное увеличение растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибриногена. При железисто-плоскоклеточном РШМ может также наблюдаться гиперкоагуляционный синдром (уменьшение тромбинового времени), что требует обязательного и дифференцированного проведения профилактики венозной тромбоземболии даже на ранних стадиях этих морфологических вариантов заболевания.

Выводы. РШМ оказывает системное влияние на кроветворение и гемостаз. Статистически значимое снижение концентрации гемоглобина и повышение СОЭ определяется уже со второй стадии заболевания. Увеличение степени распространения РШМ и наличие железистого компонента в морфологической структуре опухоли значимо связано с повышенным тромбообразованием.

ASSESSMENT OF ERYTHROCYTE PERIPHERAL BLOOD AND ACTIVITY OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

Stuklov N.I.^{1,2}, Sushinskaya T.V.²

¹ SBEO HPE «People's Freindship University of Russia» (Moscow, Russia)

6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Despite the availability and informative value of methods that facilitate the diagnosis, cervical cancer (CC) does not lose its leading position as one of the most common cancers of the reproductive system in women worldwide. High prevalence of anemia and thrombotic complications in this group determines not only the quality of life of patients, but the outcome of the underlying disease.

The purpose of the study was to determine the patterns of change in erythrocyte of peripheral blood and the state of vascular-platelet and coagulation hemostasis in patients with cervical cancer depending on the stage of disease and histological variant of the tumor.

Materials and methods. We investigated the performance of erythron, thrombocytic and coagulation hemostasis in 74 patients with cervical cancer (mean age 46,49 ± 11,78 years). Blood analysis was performed in the initial evaluation of patients in the prehospital phase.

Results. It is proved that the spread of the tumor outside the cervix exerts a systemic influence on hematopoiesis, hemostasis, significantly increasing the risk of venous thromboembolism and hematogenous dissemination of the disease (metastasis). In the case of adenocarcinoma

and dimorphic (glandular-squamous) cervical cancer we proved the significant increase in soluble fibrin-monomer complexes, fibrinogen, and with glandular-squamous-cell cervical cancer and hypercoagulability (decrease thrombin time), which requires mandatory and differentiated prevention of venous thromboembolism even in the early stages of these morphological variants of the disease.

Conclusions. Cervical cancer has a systemic effect on the blood and hemostasis. A statistically significant decrease in the concentration of hemoglobin and increased erythrocyte sedimentation rate is determined in the second stage of the disease. The increase in the prevalence of cervical cancer and the presence of glandular component in the morphological structure of the tumor was significantly associated with increased thrombosis.

Злокачественные новообразования (ЗНО) — одна из основных проблем, стоящих на повестке дня современной медицины, и лидирующая причина возрастающей смертности населения развитых и развивающихся стран. ЗНО влекут за собой серьезные экономические потери, связанные не только со стоимостью лечения, но и с утратой здоровья и инвалидностью населения работоспособного возраста [1, 2]. По данным International Agency for Research on Cancer в 2012 г. во всем мире было зарегистрировано 14,1 миллиона случаев рака, из них 7,4 миллиона случаев было среди мужчин и 6,7 миллиона — среди женщин. Это число, как ожидается, увеличится до 24 миллионов к 2035 г. [1].

Рак шейки матки (РШМ) в настоящее время — одна из наиболее частых злокачественных опухолей женских половых органов. В 2012 г. в структуре общей заболеваемости ЗНО у обоих полов он занимал 7-е ранговое место (3,7% от общей заболеваемости) и 4-е место (7,9%) в структуре заболеваемости у женщин [1]. Ежегодно в мире РШМ заболевают свыше 500 000 женщин, из них 79% приходится на развивающиеся страны, где он составляет 15% от числа всех ЗНО у женщин, тогда как в развитых странах он находится на уровне 4,4%. Около 200 000 женщин ежегодно умирают от этого заболевания [1].

Среди причин, влияющих на качество, продолжительность жизни и исход заболевания у пациентов со ЗНО, многие исследователи важнейшими считают анемию, сопровождающую развитие злокачественной опухоли, и тромботические осложнения, которые развиваются у большого числа больных злокачественными новообразованиями [3–6].

В дебюте рака анемия возникает у 20–40% больных, а на фоне лечения достигает 62–80% [3–5]. Исследования European Cancer Anemia Survey, включающие данные полугодового наблюдения за 15 000 пациентов с различными ЗНО показали, что анемия (снижение концентрации гемоглобина (HGB) менее 120 г/л) выявляется у 39% больных [7]. При ретроспективном обзоре большой группы пациентов, получавших лучевую терапию по поводу колоректального рака и РШМ, установлено, что к концу лечения анемия выявлялась у 67 и 82% больных соответственно [11]. В большом количестве клинических

исследований определена зависимость эффективности лучевой и полихимиотерапии от уровня гемоглобина, доказано повышение количества осложнений в послеоперационном периоде при выраженном анемическом синдроме [8, 9]. Прослеживается прямая связь между стоимостью лечения, снижением его эффективности и продолжительностью жизни онкологических больных в зависимости от тяжести анемического синдрома [3–5].

При злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы частота встречаемости анемии одна из самых высоких (49%), и уступает лишь лимфопролиферативным заболеваниям [9, 10]. Анемии онкогинекологических больных связаны со снижением продукции эритроцитов, являются гипохромными, определяются опухолевой интоксикацией и выявляются у 30,5% больных при первичном обследовании, а после лечения достигают 78% [4]. Показано, что степень тяжести анемии связана со стадией заболевания, величина скорости оседания эритроцитов (СОЭ) определяет прогноз [10].

Для злокачественных опухолей шейки матки, помимо других причин развития анемии, характерны хронические кровопотери: ациклические кровянистые выделения и кровотечения из половых путей. Несмотря на то, что кровянистые выделения из половых путей чаще носят умеренный характер и переходят в угрожающее жизни кровотечение только на поздних стадиях заболевания, анемия для этой злокачественной опухоли является характерным признаком и часто сопровождает течение болезни [4, 9–11].

К основным эритроцитарным показателям периферической крови относят: СОЭ, концентрацию гемоглобина (HGB), количество эритроцитов (RBC), гематокрит (HCT), средний объем эритроцита (MCV) и среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH). Нормальное значение СОЭ у женщин до 30 мм/час, повышение этого показателя является, как правило, следствием системных патологических процессов в организме. Содержание HGB у женщин в норме составляет 120–140 г/л, при его недостатке развивается генерализованная гипоксия. Показатель RBC у женщин в норме — (3,7–4,5) × 10¹²/л, нормальные значения HCT — 36–48%. Снижение HGB, RBC и HCT ниже физиологических значений свидетельствует о наличии анемии.

Пациенты с онкологической патологией подвергаются повышенному риску развития тромботических осложнений, однако и больные с тромбозом могут иметь не обнаруженную к моменту появления клинических признаков тромбоза злокачественную опухоль (у 9% пациентов с тромбозами было выявлено злокачественное новообразование) [12]. Одна пятая всех случаев тромбоза происходит у пациентов с «клинически проявившимся» раком [13], а у 34% пациентов, страдающих рецидивирующими тромбозами, в течение 5 лет были выявлены злокачественные новообразования [14]. Установлено, что частота тромбоза глубоких вен после операции у больных по поводу злокачественной опухоли составляет 41% по сравнению с 26% у больных, оперированных по поводу других заболеваний [15]. Наличие тромбозов у онкологических больных достоверно влияет на продолжительность жизни, вызывает трехкратное увеличение смертности по сравнению с пациентами с сочетанием тромбоза с доброкачественными заболеваниями [13]. Тромбоз считается второй наиболее распространенной причиной смерти госпитализированных в стационар больных [12].

Частота тромботических осложнений зависит от типа рака, самая высокая она у больных злокачественными опухолями головного мозга, заболеваниями крови и аденокарциномами внутренних органов [14, 15]. Особенно велик риск тромбозов при проведении оперативных вмешательств на органах малого таза. В одном из ретроспективных исследований частота периоперационного бессимптомного проксимального тромбоза глубоких вен ног составила 7%, предоперационного бессимптомного проксимального тромбоза — 5% и послеоперационная заболеваемость — 2,11% [15, 16].

Тромботические осложнения, характерные для больных РШМ, обусловлены не только анатомическим расположением органа в полости малого таза, но и методами специального лечения (хирургическим, комбинированным, комплексным и т.д.), также повышающими риск развития тромбозов и тромбоземболии легочной артерии у данного контингента больных [15–19]. Несмотря на совершенствование методов лечения, за последние десять лет средняя продолжительность жизни больных РШМ увеличилась только на один месяц [20]. Поскольку тромбоземболические осложнения являются второй причиной смерти у больных ЗНО, поиск критериев, позволяющих предположить вероятность развития тромботических осложнений задолго до их развития, является важной задачей в наблюдении и лечении данного контингента больных.

Для рутинной оценки функционирования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза используется подсчет тромбоцитов, нормальное количество которых составляет $(150–450) \times 10^9/\text{л}$. Для оценки активности системы плазменного гемостаза применяются клоттинговые тесты: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), которое показывает время свертывания по внутреннему пути (оценивается активность факторов XII, XI, IX, VIII), протромбиновое время (ПТВ), которое оценивает время свертывания по внешнему пути свертывания (факторы X, VII, V, II). Оба описанных пути свертывания воздействуют на фибрино-

ген через систему протромбина, для оценки активности которого используется тромбиновое время (ТВ); количественная оценка субстрата свертывания (фибриногена) проводится по методу Клауса. Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) отражают активность тромбообразования, являются маркерами количественного содержания фибрина. Повышение уровня РФМК в плазме характерно для активации системы свертывания крови, причем, чем больше их концентрация, тем активнее процесс внутрисосудистого тромбообразования.

Для характеристики тромбообразования использование вышеуказанных показателей позволяет сформулировать несколько различных патогенетических механизмов: ускорение времени свертывания (АЧТВ, ПТВ, ТВ) свидетельствует о гиперкоагуляции, увеличение концентрации фибриногена — о повышенном риске тромбообразования, увеличение РФМК дает оценку активности процесса свертывания [5].

Таким образом, большое количество показателей периферической крови: концентрация гемоглобина, СОЭ, количество тромбоцитов, показатели коагулограммы и количество РФМК отражают системное влияние злокачественной опухоли на организм, являются важнейшими прогностическими факторами и маркерами эффективности терапии. Исследование этих параметров должно учитываться при определении тактики лечения онкологических больных.

Цель работы

Определение закономерностей изменения эритроцитарных показателей периферической крови и состояния сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных раком шейки матки в зависимости от стадии заболевания и гистологического варианта опухоли.

Материалы и методы

Исследование крови проводили при первичном обследовании 74 пациенток в возрасте от 24 до 67 лет (средний возраст $46,49 \pm 11,78$ лет) со злокачественным заболеванием шейки матки в отделении диагностики и лечения МНИОИ им П.А. Герцена (филиала ФГБУ «НМИРЦ» Министерства здравоохранения Российской Федерации) на догоспитальном этапе. Оценивали показатели периферической крови (СОЭ, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH) и гемостаза (количество тромбоцитов, рутинные клоттинговые тесты и РФМК).

Исследование общего анализа крови проводили на автоматическом анализаторе фирмы Beckmancutler «ACT 5diffCP», СОЭ определяли на анализаторе фирмы ALIFAX «Roller 20 PN». Подсчет количества тромбоцитов (референсные значения $(180–350) \times 10^9/\text{л}$) проводили на гематологическом анализаторе фирмы Beckmancutler «UniCel® DxH 800®», РФМК в плазме крови (контроль 0,00–4,00 мг/мкл) определяли полуколичественным методом (набор реагентов для ручного определения фирмы «Ренам», Россия). Определение АЧТВ (контроль 26–37 сек), ПТВ (контроль 10,1–13,7 сек), ТВ (контроль 14,6–22,0 сек) и фибриногена (норма 2,00–4,00 г/л) проводили на автоматическом коагулометре «CA 15000 Systemex».

Пациентки были разделены в зависимости от стадии заболевания: 25 пациенток с I стадией, 24 пациентки со II стадией, 21 пациентка с III стадией и 4 пациентки с IV стадией рака шейки матки. К первой стадии, согласно классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), мы относили пациенток с процессом, строго ограниченным шейкой матки ($T_{1a1-1b}N_0M_0$ по классификации TNM); ко второй — с распространением опухоли за пределы шейки матки, но без перехода на стенку малого таза, с переходом опухоли на стенку влагалища без поражения его нижней трети ($T_{2a-2b}N_0M_0$ по классификации TNM); к третьей — с метастатическим вариантом рака шейки матки с поражением регионарных лимфоузлов (T_{3a} и $T_{1,2,3 a,3b}N_1M_0$ по классификации TNM); к четвертой — с отдаленными метастазами в лимфатические узлы и другие органы (T_4 и $T_{любое значение N_{любое значение} M_1}$ по классификации TNM).

Пациентки также были разделены в зависимости от верифицированной морфологической структуры опухоли: 29 пациенток с аденокарциномой шейки матки (АКШМ), 15 пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки (ПРШМ), 30 пациенток с железисто-плоскоклеточным раком шейки матки (ЖПРШМ).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Excel. Для статистического анализа и описания показателей использовали среднее значение признака (M) \pm стандартное отклонение (SD), для определения статистической значимости различий — t-критерий Стьюдента. Различия между сравни-

ваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Распределение пациенток и процентное соотношение в зависимости от стадии и гистологического варианта опухоли представлено в таблице 1.

Процент обратившихся для обследования пациенток с РШМ приблизительно одинаков для всех стадий, исключая четвертую. В целом число женщин, обратившихся на начальной (I) стадии заболевания было в 1,7 раза меньше, чем число женщин, обратившихся за медицинской помощью с уже распространенными формами РШМ (36,9 и 64,1% соответственно).

Изменение клеточных показателей периферической крови пациенток при первичном обращении в целом распределилось следующим образом: ускорение СОЭ отмечено у 17,9%, изменение RBC — у 26,2%, HGB — у 17,9%, HCT — у 17,9%, MCV — у 6,5% пациенток, MCH — у 16,1% пациенток.

При исследовании эритроцитарных показателей периферической крови у пациенток, в зависимости морфологического варианта опухоли, показано отсутствие его влияния на эритроцитарные показатели красной крови.

Сравнительный анализ изменений красной крови у пациенток в зависимости от стадии заболевания представлен в таблице 2.

Из таблицы видно, что среднее значение СОЭ достоверно выше при распространении процесса (достовер-

Таблица 1. Распределение пациенток по стадиям и гистологическим вариантам заболевания
Table 1. The distribution of patients by stage and histological variants of the disease

	Общее количество	%	АКШМ	%	ПРШМ	%	ЖПРШМ	%
1-я стадия	25	33,8	12	16,2	6	8,1	7	9,4
2-я стадия	24	32,4	7	9,4	5	6,7	12	16,2
3-я стадия	21	28,4	9	12,2	4	5,4	8	10,8
4-я стадия	4	5,4	1	1,4	–	–	3	4,1
Всего	74	100	29	39,2	15	20,3	30	40,5

Таблица 2. Сравнение показателей периферической крови пациенток при первичном обращении в зависимости от стадии заболевания
Table 2. Comparison of peripheral blood of patients in the primary treatment depending on the stage of the disease

Показатель Стадия	СОЭ, мм/час	RBC, $10^{12}/л$	HGB, г/л	HCT, %	MCV, фл	MCH, пг/мл
1-я стадия	12,46 \pm 10,12	4,44 \pm 0,42	133,93 \pm 9,78	39,09 \pm 2,72	88,07 \pm 5,55	30,30 \pm 2,34
2-я стадия	24,11 \pm 17,21	4,24 \pm 0,35	124,15 \pm 14,8	36,49 \pm 4,08	86,89 \pm 5,97	30,21 \pm 2,56
3-я стадия	23,70 \pm 15,79	4,37 \pm 0,72	129,98 \pm 21,6	38,16 \pm 6,26	85,99 \pm 6,67	29,95 \pm 3,18
4-я стадия	18,75 \pm 12,84	4,12 \pm 0,58	124,25 \pm 22,1	37,15 \pm 6,29	89,77 \pm 5,14	30,40 \pm 2,04
t-критерий для 1–2 стадии	3,38	2,02	2,85	2,73	1,18	0,49
p (уровень значимости) для 1–2 стадии	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05

ные отличия между 1 и 2 стадиями, $p < 0,01$). Статистически значимым оказалось и снижение НГВ ($p < 0,01$).

При исследовании коагуляционного звена гемостаза, прежде всего, обращает на себя внимание разница в количестве фибриногена, РФМК в исследованных группах. Повышение РФМК было выявлено у 46 (63,2%) из 74 обследованных пациенток, что говорит о повышенном тромбообразовании у подавляющего количества больных РШМ даже на этапе первичного обследования.

Изменение показателей гемостаза в зависимости от гистологического варианта опухоли представлено в таблице 3.

Из представленных данных следует, что количество тромбоцитов не зависит от гистологического варианта РШМ. Также не отмечено влияния морфологической структуры опухоли на АЧТВ и ПТВ.

При сравнении групп пациенток с ПРШМ и ЖПРШМ статистически достоверным оказалось уменьшение ТВ ($p < 0,01$), что свидетельствует об активации общего пути свертывания у больных ЖПРШМ.

При исследовании фибриногена получены более высокие его значения у пациенток с АКШМ и ЖПРШМ по сравнению с ПРШМ ($p < 0,01$ в обоих случаях), что является признаком повышенной склонности к тромбообразованию и критерием риска развития тромботических осложнений у больных именно с наличием железистого компонента злокачественной опухоли. Повышенные значения РФМК при сравнении тех же групп ($p < 0,01$ в обоих случаях), свидетельствуют о реализации такого риска, что, вероятно, связано с наличием аденогенной структуры в обоих вариантах опухоли данной локализации. У пациенток с АКШМ повышение показателя РФМК отмечено в 21 случае (72,5% от количества в подгруппе), у пациенток в подгруппе с ЖПРШМ — у 18 (60%) пациенток, по сравнению с ПРШМ — у 7 (46,7%).

Анализ изменений некоторых показателей гемостаза в зависимости от стадии заболевания представлен в таблице 4.

При сравнении групп пациенток с разной стадией опухолевого процесса были получены статистически

Таблица 3. Изменение показателей гемостаза в зависимости от гистологического варианта опухоли
Table 3. Changes in the parameters of hemostasis depending on the histological variant of the tumor

Показатель Гисто-логические варианты	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	АЧТВ, сек	ПТВ, сек	ТВ, сек	Фибриноген, г/л	РФМК, мг/мкл
АКШМ (I)	261,91 ± 3,86	32,46 ± 8,74	12,85 ± 4,04	17,71 ± 2,02	3,03 ± 0,17	6,27 ± 5,14
ПРШМ (II)	260,12 ± 0,67	31,53 ± 4,22	11,81 ± 0,61	19,57 ± 2,88	2,44 ± 0,34	4,59 ± 2,25
ЖПРШМ (III)	271,72 ± 2,29	30,64 ± 5,28	12,29 ± 2,16	16,89 ± 2,30	3,35 ± 1,41	8,23 ± 5,83
t (для I/II)	0,09	0,47	1,31	2,22	2,95	2,89
p	>0,01	>0,01	>0,01	>0,05	<0,01	<0,01
t (для I/III)	0,56	0,95	0,64	1,39	0,98	0,08
p	>0,01	>0,01	>0,01	0,05	>0,05	>0,05
t (для II/III)	0,54	0,60	1,05	3,10	3,18	2,88
p	>0,01	>0,01	>0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Таблица 4. Изменение показателей гемостаза в зависимости от стадии заболевания
Table 4. Changes in the parameters of hemostasis depending on the stage of the disease

Показатель Стадии	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	АПТВ, сек	ПТВ, сек	ТВ, сек	Фибриноген, г/л	РФМК, мг/мкл
1-я стадия	244,20 ± 5,01	32,20 ± 9,38	12,62 ± 3,47	18,21 ± 2,03	2,45 ± 0,66	4,86 ± 2,90
2-я стадия	276,42 ± 7,57	32,01 ± 4,65	11,90 ± 1,13	17,66 ± 3,46	3,16 ± 1,06	7,06 ± 4,84
3-я стадия	269,62 ± 2,06	30,28 ± 4,38	12,34 ± 2,31	17,54 ± 2,36	3,27 ± 0,97	9,57 ± 6,77
4-я стадия	384,75 ± 152,75	32,10 ± 6,32	11,90 ± 0,56	17,55 ± 0,60	4,47 ± 2,49	10,38 ± 4,31
t для 1–2 стадии	1,79	0,09	0,96	0,63	2,69	1,83
p для 1–2 стадии	>0,05	>0,01	>0,01	>0,01	<0,01	>0,05
t для 1–3 стадии	1,18	0,88	0,32	0,98	3,06	2,89
p для 1–3 стадии	>0,05	>0,01	>0,01	>0,01	<0,01	<0,01

достоверные изменения ($p < 0,01$) следующих показателей: фибриногена (при сравнении групп пациенток с I–II и I–III стадиями заболевания), РФМК (при сравнении групп пациенток с I и III стадиями). Такие значения говорят о более высоком риске тромбообразования и более выраженной активности системы свертывания при генерализации РШМ.

Ни морфологическая структура опухоли, ни стадия заболевания ранее не оценивались как факторы риска развития анемии и тромботических осложнений при РШМ. Многие из проводимых исследований у больных РШМ связаны с оценкой состояния системы гемостаза в пери- и послеоперационном периоде и во время проведения специального лечения [12, 13, 17]. Хотя и существуют отдельные работы, указывающие на особенности влияния аденокарциномы на коагуляционное звено гемостаза [15, 16], разработанные в настоящее время рекомендации по профилактике тромботических осложнений не рассматривают биологические особенности опухоли как показание к индивидуальной профилактике тромботических осложнений у пациентов с разной локализацией и морфологическим вариантом злокачественного процесса. Также не учитывается изменение эритроцитарных показателей в качестве существенных прогностических факторов, поэтому определение индивидуальных показаний для проведения такой профилактики уже на догоспитальном этапе может служить значимым фактором улучшения оказания специализированной медицинской помощи этой категории пациентов.

У больных РШМ определено значимое снижение HGB при распространении опухолевого процесса за пределы шейки матки независимо от морфологической структуры опухоли. Ускорение СОЭ, являющееся фактором, доказано ухудшающим прогноз заболевания, также связано с увеличением стадии процесса. Таким образом, подтверждено, что анемия и высокие значения СОЭ при РШМ являются проявлениями системного воздействия на организм, определяются стадией процесса, требуют более радикального подхода к лечению этой категории больных.

В данной работе нами показано наличие гиперкоа-

гуляции (уменьшение ТВ) у пациенток с железисто-плоскоклеточным раком шейки матки по сравнению с другими морфологическими вариантами РШМ. Выявлено повышение риска тромбообразования (повышение фибриногена) и активности системы свертывания (высокие значения РФМК) у пациенток с неплоскоклеточными вариантами РШМ. Повышение фибриногена и РФМК с ростом стадии заболевания свидетельствует о доказанном риске тромбоэмболических осложнений у больных с местнораспространенным и метастатическим РШМ.

Таким образом, распространение опухоли за пределы шейки матки оказывает системное влияние на кроветворение и гемостаз, значимо повышая риск венозной тромбоэмболии и гематогенной диссеминации болезни (метастазирования).

Выводы

1. Показано системное влияние РШМ на кроветворение и гемостаз.
2. Выявлены более низкие показатели HGB ($p < 0,01$) и высокие значения СОЭ ($p < 0,01$) уже со второй стадии РШМ.
3. Увеличение степени местного распространения с выходом опухоли за пределы шейки матки или наличие метастазов при локализованном процессе значимо связаны с повышенным риском тромбообразования (высокие значения фибриногена) и высокой активностью системы свертывания (увеличение РФМК) ($p < 0,01$).
4. Морфологическая структура РШМ определяет его влияние на систему свертывания крови. При АКШМ и ЖПРШМ показано достоверное увеличение РФМК ($p < 0,01$), фибриногена ($p < 0,01$). При ЖПРШМ выявлен также и гиперкоагуляционный синдром (уменьшение ТВ) ($p < 0,01$).
5. Полученные данные требуют дальнейшего изучения, свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к диагностике и лечению РШМ в зависимости от показателей периферической крови и проведения дифференцированной профилактики венозной тромбоэмболии.

Список литературы

1. Jemal A., F. Bray F., Centerretal M. M. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (2): 69–90.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой (МНИОИ имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии). М., 2015.
3. Стуклов Н. И., Козинец Г. И., Леваков С. А., Огурцов П. П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013.
4. Стуклов Н. И., Леваков С. А., Банке Н. С., Стражев С. В. Особенности анемии при заболеваниях женской репродуктивной системы, рекомендации по лечению. *Фарматека.* 2010; 17: 109–114.
5. Чернов В. М., Птушкин В. В. Анемия у пациентов с онкологическими заболеваниями: современные возможности лечения (обзор литературы). *Онкогематология.* 2013; 2: 77–82.
6. Rizzo J. D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology. *American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer.* *Blood.* 2010; 116: 4045–4059.
7. Ludwig H., Van B. S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 2293–2306.
8. Harrison L. B., Shasha D., White C. et al. Radiotherapy-associated anaemia: The scope of the problem. *The Oncologist.* 2000; 5 (2): 1–7.
9. Птушкин В. В. Анемии и дефицит железа у онкологических больных. *Клиническая онкогематология.* 2013; 6 (1): 91–96.
10. Стуклов Н. И., Альпидовский В. К., Огурцов П. П. Анемии. Клиника, диагностика и лечение. Учебное пособие для врачей. М.: МИА, 2013.
11. Сушинская Т. В., Лейтгон Рамирес А., Стуклов Н. И. Эритроцитарные показатели периферической крови у больных раком шейки матки. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2015; 3: 68–73.
12. Monreal M., Kakkar A. K., Caprini J. A. et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. *Findings from the RIETE registry.* *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 1892–1898.

13. Caprini J. A., Glase C., Martchev D. et al. Thrombosis risk factor assessment in surgical patients: compliance with chest consensus guidelines. *J Thromb Haemost.* 2003; 1 (1): 125.
14. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet. Oncol.* 2005; 6 (6): 401–410.
15. Sermsathanasawadi N., Thangrod R., Hongku K., et al. Prevalence of perioperative asymptomatic proximal deep vein thrombosis in Thai gynecologic cancer patients. *J Med Assoc Thai.* 2014; 97 (2): 153–158.
16. Сомонова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л., Зубрихина Г. Н. Состояние системы гемостаза у больных со злокачественными новообразованиями. *Клиническая онкогематология.* 2008; 1 (3): 266–272.
17. Физиология и патология гемостаза: учебное пособие. Под ред. Н. И. Стуклова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
18. Танатова З. А., Карнакова Н. Ю., Чайжунусова Н. Ж. Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных раком шейки матки при лучевой терапии. *Наука и здравоохранение.* 2009; 2 (4): 144–146.
19. Bouchard-Fortier G., Geerts W. H., Covens A. et al. Is venous thromboprophylaxis necessary in patients undergoing minimally invasive surgery for a gynecologic malignancy? *Gynecol Oncol.* 2014; 134 (2): 228–232.
20. Сушинская Т. В., Жордания К. И., Паяниди Ю. Г. Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России. *Онкогинекология.* 2015; 10 (3): 40–43.

References

1. Jemal A., Bray F., Center M. M. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 69-90.
2. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova (Eds.) Moscow, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2015. (Russian).
3. Stuklov N. I., Kozinets G. I., Levakov S. A., Ogurtsov P. P. Anemii pri ginekologicheskikh i onkoginekologicheskikh zabolevaniyakh. Moscow: "MIA" Publ., 2013. (Russian).
4. Stuklov N. I., Levakov S. A., Vanke N. S., Strazhev S. V. Characteristics of anemia associated with diseases of the female reproductive system, recommendations for treatment. *Pharmateca.* 2010; 17: 109-114. (Russian).
5. Chernov V. M., Ptushkin V. V. Anemia in cancer patients: current treatment options (review). *Oncohematology.* 2013; 2: 77-82. (Russian).
6. Rizzo J. D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood.* 2010; 116: 4045-4059.
7. Ludwig H., Van B. S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 2293-2306.
8. Harrison L. B., Shasha D., White C. et al. Radiotherapy-associated anemia: The scope of the problem. *The Oncologist.* 2000; 5(2): 1-7.
9. Ptushkin V. V. Anemias and iron deficiency in cancer patients. *Clinical Oncohematology.* 2013; 6(1): 91-96. (Russian).
10. Stuklov N. I., Al'pidovskii V. K., Ogurtsov P. P. Anemii. *Klinika, diagnostika i lechenie. Uchebnoe posobie dlya vrachei.* Moscow: "MIA" Publ., 2013. (Russian).
11. Sushinskaya T. V., Leighton Ramires A., Stuklov N. I. Eritrotsitarnye pokazateli perifericheskoi krovi u bol'nykh rakom sheiki matki. *Vestnik posle diplomnogo meditsinskogo obrazovaniya.* 2015; 3: 68-73. (Russian).
12. Monreal M., Kakkar A. K., Caprini J. A. et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 1892-1898.
13. Caprini J. A., Glase C., Martchev D. et al. Thrombosis risk factor assessment in surgical patients: compliance with chest consensus guidelines. *J Thromb Haemost.* 2003; 1(1): 125.
14. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet. Oncol.* 2005; 6(6): 401-410.
15. Sermsathanasawadi N., Thangrod R., Hongku K., et al. Prevalence of perioperative asymptomatic proximal deep vein thrombosis in Thai gynecologic cancer patients. *J Med Assoc Thai.* 2014; 97(2): 153-158.
16. Somonova O., Madzuga A., Elizarova A., Zubrihina G. System of hemostasis in cancer patients. *Clinical Oncohematology.* 2008; 1(3): 266-272. (Russian).
17. Fiziologiya i patologiya gemostaza: uchebnoe posobie. N. I. Stuklov (Ed.). Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2016. (Russian).
18. Tanatova Z. A., Karnakova N. Yu., Chaizhunusova N. Zh. Pokazateli sosudisto-trombotsitarnogo zvena sistemy gemostaza u bol'nykh rakom sheiki matki pri luchevoi terapii. *Nauka i zdavoookhranenie.* 2009; 2(4): 144-146. (Russian).
19. Bouchard-Fortier G., Geerts W. H., Covens A. et al. Is venous thromboprophylaxis necessary in patients undergoing minimally invasive surgery for a gynecologic malignancy? *Gynecol Oncol.* 2014; 134(2): 228-232.
20. Sushinskaya T. V., Zhordania K. I., Payanidi Yu. G. Analiticheskie aspekty onkologicheskikh zabolevanii zhenskogo naseleniya Rossii. *Oncohematology.* 2015; 10(3): 40-43. (Russian).

Информация об авторах:

1. Стуклов Николай Игоревич — д. м. н., профессор, врач-гематолог поликлиники МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии, руководитель курса гематологии ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минздрава России.
2. Сушинская Татьяна Валентиновна — к. м. н., старший научный сотрудник гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Information about authors:

1. Stuklov Nikolay Igorevich – PhD, MD, professor, oncogematologist of polyclinical department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Department of hospital therapy, course Director of Hematology, SBEO HPE «People's Friendship University of Russia».
2. Sushinskaya Tatyana Valentinovna – PhD, senior researcher of the gynecological Department of the Department of tumors of the reproductive and urinary organs P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Стуклов Н. И., Сушинская Т. В. Оценка эритроцитарных показателей периферической крови и активности гемостаза у больных раком шейки матки. *Исследования и практика в медицине.* 2016; 3(1): 17-23. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-2

Stuklov N. I., Sushinskaya T. V. Assessment of erythrocyte peripheral blood and activity of hemostasis in patients with cervical cancer. *Issled. prakt. Med.* 2016; 3(1): 17-23. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-2

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

Одобрение этического комитета

Исследование одобрено этическим комитетом МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.