

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XVI, 31

SECTIO D

1961

Z Katedry i III Kliniki Chorób Wewnętrznych Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej
w Lublinie

Kierownik: prof. dr med. Michał Voit

Franciszka KORDULSKA

**Zachowanie się czasów krwawienia i krzepnięcia w chorobach
nowotworowych**

**Продолжительность времени кровотечения и свертывания крови при
опухолевых болезнях**

Behaviour of Bleeding and Coagulation Time in Neoplastic Diseases

Zachowanie się czasów krwawienia i krzepnięcia poznano dokładnie w schorzeniach układu krwiotwórczego. Dane o zachowaniu się tego procesu w innych schorzeniach są nieliczne, lub nader bardzo skąpe w chorobach nowotworowych. J. Kiczak przedstawiła wyniki badań obrazu krwi w przypadkach nowotworów złośliwych. Autorka podaje, że obraz ten w chorobach nowotworowych nie jest charakterystyczny a polega na zaburzeniu układu czerwonokrwinkowego, rzadziej białokrwinkowego i płytkotwórczego. Zjawisko to dalej wyda się być uzasadnione, gdy weźmiemy pod uwagę, że w większości przypadków nowotworów złośliwych na sekcji stwierdza się zanik śledziony (Taylor, Oestrich, Hollister, Ricci, Aschoff, Hornowski cyt. wg Redla). Spostrzeżenia te z jednej strony skłoniły badaczy do analizy czynności przeciwnowotworowej śledziony, z drugiej strony, znając jej rolę w układzie krwiotwórczym, do wnikliwszych badań nad zachowaniem się obrazu krwi w chorobach nowotworowych. W. A. Drozdowa badała trombocytogram w nowotworach złośliwych. Średnia ilość płytek u badanych chorych wynosiła 75/1000, u 70% chorych 60/1000, skrajne wartości 20/1000. Ilość płytek starych u większości chorych badanych wynosiła średnio połowę wszystkich postaci. Nie wykazano zależności między umiejscowieniem zmian nowotworowych i wiekiem chorego a stopniem zwiększenia starych płytek w trombocytogramie. Autorzy niemieccy Boce i Rousche badali zachowanie się krzepliwości krwi przy wrzodach i nowotworach żołądka. Otrzymali zdecydowanie krótsze wartości czasu krzepnięcia dla nowotworów. Autorzy ci spostrzeżenia swoje wprowadzili do diagnostyki różniczkowej między wrzodem a rakiem żołądka, oraz wrzodem przechodzącym w raka. Perlman i Rodin zauważyli podczas zabiegów chirurgicznych, że krwawienie w polu operacyjnym w czasie zabiegu jest większe przy wrzodzie niż przy raku żołądka E. Rud donosi, że u chorych z rakiem szyjki

macy stwierdzał powiększenie liczby płytek krwi, która przekraczała 25% średniej liczby normalnej. Istnieje zgodność spostrzeżeń większości autorów co do zwiększenia ilości płytek w przypadkach nowotworów złośliwych. Również czas krzepnięcia u tych chorych był skrócony. U 12,5% badanych chorych krzepliwość zachowywała się prawidłowo, u pozostałych chorych była skrócona w różnym stopniu. Powyższe spostrzeżenia potwierdza w swoich badaniach Keil dowodząc, że skrócony czas krwawienia jest patognomicznym objawem dla nowotworów. Autor twierdzi, że idzie to w parze z obniżeniem albumin przy wzroście globulin w surowicy krwi, specjalnie zaś fibrynogenu. Wydaje się, że produkty zaburzonej przemiany materii, w szczególności przemiany białkowej, oraz fermenty tkanki nowotworowej dostające się do krwiobiegu mogą być w pewnej mierze odpowiedzialne za zwyżkę frakcji α_1 i α_2 globulinowej. Toksyczny zaś wpływ tych produktów na procesy pośrednich przemian w wątrobie stanowi przyczynę spadku stężenia albumin, których synteza odbywa się w tym narządzie (10).

OBSERWACJE WŁASNE

U 54 chorych nowotworowych leczonych w naszej Klinice, oraz w Woj. Szpitalu Onkologicznym w Lublinie, oznaczano czas krwawienia wg met. D u k e, czas krzepnięcia i poziom trombocytów wg met. F o n i o. Wiek chorych wahał się w granicach od 24 do 76 lat. W liczbie obserwowanych chorych było 30 mężczyzn i 14 kobiet. Umiejscowienie choroby nowotworowej wg częstości występowania obrazuje poniższe zestawienie:

Nowotwór narządu	Liczba %	
	C h o r y c h	
Płuca	18	33,3
Zołądek	9	16,6
Szyjka macicy	6	11,1
Wątroba	5	9,2
Sutek	4	7,4
Siatkowiako-mięsak	4	7,4
Oskrzela	3	5,5
Trzustka	2	3,7
Choroba Kahlera	1	1,8
Przelyk	1	1,8
Odbyt	1	1,8

Procentowo największa liczba chorych przypada na nowotwory płuc (33,3%). W 17 przypadkach naszych chorych (31,4%) rozpoznanie kliniczne choroby nowotworowej poparto badaniem histologicznym.

Opis kilku przypadków obserwowanych chorych:

1. Chory G. J., lat 58, nr hist. chor. 223/4180. Rozp. kliniczne: *Neoplasma pulm. dextri cum metastasibus ad lymphonodos peribronchiales et hepatem. Status post*

resectionem ventriculi propter ulcus. Cachexia neoplasmatica. Do Kliniki chory zgłosił się ze skargami ogólnego osłabienia znacznego stopnia i wyniszczenia. Poza tym skargi na duszność spoczynkową, bóle po prawej stronie klatki piersiowej, kaszel z odpluwaniem różowo podbarwionej płwociny. Fizykalnie z odchylen od normy stwierdzało się: upośledzone odżywienie chorego, powiększony prawy podobojczykowy węzeł chłonny, wielkości małej śliwki. Rozszerzona sieć naczyńowa po prawej stronie klatki piersiowej. Stłumienie wypuku po prawej stronie klatki piersiowej od 4 żebra w dół, zniesienie szmerów oddechowych nad obszarem stłumienia. Powiększenie wątroby na 4 palce.

Badania dodatkowe, (odchylenia od normy): OB 70/105, Morf. krwi: anemia niedobarwliwa nieznacznego stopnia. Poziom białek w surowicy krwi 4,83%.

Rtg. skopia i rtg. grafia klatki piersiowej.: Rozedma płuc znacznego stopnia. Dość rozległe i jednostajne zacinienie dolnej części płuca prawego odpowiadające dolnemu płatowi o dość ostro obrysowanej równej granicy górnej, którą tworzy przeciągnięta ku dołowi opłucna małej szczeliny międzypłatowej. Dolna granica cienia zlewa się z prawą kopułą przepony. Niewielkie przeciąganie śródpiersia podczas wdechu ku stronie prawej. Mała ilość płynu w dolnej części prawej jamy opłucnowej. Sylwetka sercowo naczyniowa odpowiednia dla wieku. Przełyk po z-kontrastowaniu prawidłowej szerokości, nie wykazuje uchwytnych odchylen od normy. Charakter wyżej opisanych zmian odpowiada niedodmie dolnego prawego płata.

Zdjęcia tomograficzne płuca prawego: Opisywane na zdjęciu sumacyjnym zagęszczenie miąższu w dolnym polu płuca prawego przedstawia się na zdjęciach tomograficznych w warstwach od 5 do 11 cm w postaci litego trójkątnego cienia o ostrych obrysach, zwróconego szczytem ku dołowi. Wśród opisanego zagęszczenia nie stwierdza się ognisk rozpadu. W oparciu o powiększone i naciezione węzły chłonne śródpiersia i we wnękach obraz rtg. przemawia za zmianami neoplazmatycznymi.

Czas krwawienia 1'15'', czas krzepnięcia 5'. Poziom trombocytów 469 200 w mm³.

Chory zmarł wśród narastających objawów wyniszczenia i duszności w 10 mies. po opuszczeniu Kliniki.

2. Chora K. K., lat 43., nr hist. chor. 49/793. Rozpoznanie kliniczne: *Neoplasma ventriculi*. Do Kliniki zgłosiła się z powodu znacznej utraty sił, łaknienia i wycieńczenia, oraz bólów w kościach. Fizykalnie odchylenia od normy: wybitna bła- dość powłok skórnych i błon śluzowych. Szmer skurczowy nad końcem serca.

Badania dodatkowe, (odchylenia od normy): Morf. krwi: Hb 30%, erytr. 2 670 000, ind. 0,54, leuk. 5 200, pał. 1, segm. 67, eoz. 15, limf. 15, mon. 2. Badanie treści żołądkowej: brak wolnego kwasu solnego, ogólna kwasota do 10.

Rtg. skopia żołądka: Część przyodźwiernikowa żołądka na przestrzeni około 6 cm nierówno obrysowana, usztywniona. aperistaltyczna ze złośliwym przebiegiem fałdów śluzówki odpowiada naciekowi neoplazmatycznemu. Pasaż treści kontrastowej zachowany. Opuszka dwunastnicy prawidłowa.

Chora po 3-tygodniowym pobycie w Klinice została przeniesiona do tut. Szpitala Onkologicznego. Operowana w dniu 12 II 1959 r. Wykonano resekcję żołądka, pobrano wycinek z żołądka i węzłów chłonnych. Rozpozn. histopatologiczne: z wycinka żołądka *adenocarcinoma cylindrocellulare*, z węzłów chłonnych — *carcinoma solidum metastaticum*. Obecne czopy rakowe w naczyniach krwionośnych (żylnych).

Czas krwawienia 30'' czas krzepnięcia 4'50''. Poziom trombocytów 213 600 w mm³. Kontrola czasów krwawienia i krzepnięcia po zabiegu operacyjnym: czas krwawienia 1'15'', czas krzepnięcia 6'30'', poziom trombocytów 276 000 w mm³. Chora opuściła Szpital Onkologiczny w dn. 22 III 1959 r. w stanie subiektywnej poprawy.

3. Chory S. R., lat 24, nr hist. chor. 334/6693. Rozpoznanie kliniczne: *Reticulosis maligna. Endocarditis chronica sub forma vitii mitralis*. Do Kliniki zgłosił się z powodu narastającego ogólnego osłabienia, stanów gorączkowych, duszności wysiłkowej. W 10 r. życia przechodził ostry gościec stawowy. Fizykalnie (odchylenia od normy): Bładość powłok skórnych i błon śluzowych. Powiększone węzły chłonne w dołach pachowych i okolicach pachwinowych wielkości śliwki. Powiększenie we wszystkich wymiarach stłumienia względnego serca. Szmer skurczowo-rozkurczowy nad końcem serca i nad zastawką tętnicy głównej. Znaczne powiększenie śledziony, dolny jej biegun sięga niemal do pępka. Wątroba powiększona wystaje z pod prawego łuku żeberkowego na 3 palce.

Badania dodatkowe (odchylenia od normy): OB 144/154. Morf. krwi: Hb. 23%, erytr. 1 110 000, ind. 1,01, leuk. 9 100, mł. 11, pał. 9, segm. 62, eoz. 1, limf. 11, mon. 2. Morf. krwi wyjściowa: Hb. Hb. 52%, erytr. 2 600 000, ind. 1,0, leuk. 6 400, mł. 3, pał. 8, segm. 70, eoz. 5, limf. 14. Poziom retikulocytów 75%.

Rtg. skopia klatki piersiowej: obie wnęki zagęszczone zwłaszcza prawa. Serce o poszerzonym lewym przedsiomku, oraz lewej i prawej komorze. Przepony prawidłowo ruchome. Rozmaz szpiku kostnego: w obrazie czerwono-krwinkowym widoczne wzmoczenie odnowy prawidłowych krwinek czerwonych. Krwinki białe bez zmian. Całość obrazu przesłaniają komórki atypowe, bardzo młode, bez protoplazmy o charakterze komórek zbliżonych do komórek siateczki, duże, miejscami skupiające się po kilkanaście. Badanie histopatologiczne węzła chłonnego: *Reticulosarcoma*.

Czas krwawienia 2'30'', czas krzepnięcia 10'. Poziom trombocytów 60 500 mm³.

4. Chory M. C., lat 52, nr hist. chor. 705/8012. Rozp. kliniczne: *Infiltratio neotica lobi inf. pulm. dextri. Emphysema pulm. Anaemia hypochromica secundaria. Cachexia incipiens*. Do Kliniki chory zgłosił się ze skargami na kłucia po prawej stronie kl. piersiowej, okresowe stany gorączkowe, kaszel, narastające osłabienie ogólne ze spadkiem wagi ciała. Fizykalnie (odchylenia od normy): Dość znaczne upośledzenie odżywienia. Powiększone węzły chłonne pachwinowe prawe wielkości małej śliwki. Stłumienie odgłosu opukowego nad płucem prawym od dolnego kąta łopatkki ze zniesieniem szmerów oddechowych nad tym obszarem.

Badania dodatkowe (odchylenia od normy): OB 105/127. Morf. krwi: Hb. 78%, erytr. 3 620 000, ind. 0,98, leuk. 5 000, pał. 2, segm. 75, eoz. 3, limf. 16, mon. 4. Zdjęcie rtg. klatki piersiowej: intensywne jednolite zacinienie w dolnym polu płuca prawego ostro obrysowane, układające się od tyłu i zajmujące przestrzeń od przepony do III żebra, odsuwające przełyk w dalszym odcinku w stronę lewą. Wskazane wykonanie bronchografii.

Bronchografia: po stronie prawej wykazała brak wypełnienia kontrastem rozgałęzień oskrzela do ośrodkowego i dolnego płata płuca prawego, co może być wynikiem ucisku przez widoczny na rtg-gramie ostro obrysowany zlewający się z przeponą prawą cień, mogący odpowiadać tumorowi wychodzącemu z opłucnej. Badanie punktatu guza płuca: *Cellulae suspectae*.

Czas krwawienia 1'30'', czas krzepnięcia 7'15'', poziom trombocytów 290 040 w mm³. Z Kliniki chory wypisany w dn. 17 I 1960 r. do objawowego leczenia w Przychodni Onkologicznej.

Wyniki badań naszych chorych przedstawiają się następująco: Największą grupę, 36 przypadków (66,6%), reprezentowali chorzy u których poziom trombocytów wahał się od 200 000 — do 469 200. Najniższe wartości płytek zaobserwowano u 7 chorych, wahały się one w granicach między 43 000 a 100 000. U pozostałych 11 chorych, ilość płytek pozostawała

stawiała w granicach od 100 000 do 146 000. Skrajne wartości płytek 43 000 — 469 200. Nie zauważono zależności między umiejscowieniem choroby nowotworowej a zachowaniem się poziomu trombocytów. Średnio poziom trombocytów wynosił 202 289 w mm³.

Krótki czas krwawienia — do 2 min. spostrzegano u 35 chorych. W przypadku choroby Kahlera czas krwawienia był najdłuższy i wynosił 8'30". U pozostałych 18 chorych, czas krwawienia wahał się w granicach od 2 min. do 4 min. 30 sek. Krótki czas krzepnięcia do 7 min. obserwowano u 32 chorych. U pozostałych 22 chorych, czas krzepnięcia wahał się w granicach od 7 min. do 12 min. 45 sek. Wydłużonego czasu krzepnięcia u badanych chorych nie obserwowano.

Wnioski:

1. Zachowanie się układu krzepnięcia krwi w chorobach nowotworowych nie jest charakterystyczne.

2. U większości chorych nowotworowych poziom trombocytów utrzymuje się na górnej granicy, lub jest podwyższony.

3. Czas krwawienia i krzepnięcia wydaje się nie odbiegać od normy z dążnością do skrócenia w granicach fizjologicznych.

4. Zagadnienie wymaga dalszych obserwacji przy pomocy bardziej doskonałych metod, na licznym materiale chorych.

Autorzy włoscy (Cottafavi, Tonelli, Baisi cyt. wg Jaworskiej) zbadali 3 nowe metody oznaczania czasu krzepnięcia krwi, które okazały się ich zdaniem bardziej czułe i miarodajne.

PIŚMIENNICTWO

1. Boce H., Rausche C.: Über die Bedeutung der Blutgerinnungswalens für die Krebsdiagnose. *Deutsche Med. Woch.* 52, 2025, 1926.
2. Drozdowa W. A.: Trombocytohrama w opucholewych bolezniah. *Klin. Med.* 33, 32—38, 1955.
3. Jaworska M.: Krzepliwość krwi w okresie pooperacyjnym u dzieci. *Pol. Tyg. Lek.* nr 24, 1096—1098, 1959.
4. Keil E.: Gerinnungsfaktoren und Krebs. *Strahlentherapie.* 93, 223—235, 1954.
5. Kiczak J.: Obraz krwi w przypadkach nowotworów złośliwych. *Pol. Tyg. Lek.* nr 7, 200—203, 1955.
6. Niewiaroski S.: Krzepnięcie krwi. Warszawa 1954.
7. Perlmann I., Rodin A.: Zur Frage über die Bedeutung der Blutgerinnungswalenz für die Krebsdiagnose. *Zentralblatt für Chirurgie.* 54, 1995—1997, 1957.
8. Redel D.: Nowotwory złośliwe a układ krwiotwórczy. *Warsz. Czasopismo Lek.* nr 12. 317, 1935.
9. Rud E.: Recherches sur le temps de coagulation du sang chez le cancéreux. *Comptes Rendus des Séances de Biologie.* 86, 366—368, 1927.

РЕЗЮМЕ

Автор занялся исследованием продолжительности времени кровотечения и свертывания крови при опухолевых болезнях. Продолжительность кровотечения и свертывания крови при этих болезнях не является характерным признаком и, кажется, не отклоняется от нормы с некоторой тенденцией к сокращению в физиологических границах. Уровень тромбоцитов удерживается в максимальных границах либо незначительно повышен.

SUMMARY

The author studied the behaviour of bleeding and coagulation time in neoplastic diseases. It appears that this behaviour is not characteristic and does not deviate from the normal, though there is a tendency to shorten the time within the physiological limits. The thrombocyte level remains at the upper limit, or is increased.