

УДК 618.19-006.6-089.97-033:615.277.3.015.2:315.849.114].065-155.011(045)

## СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ И ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ ЕЕ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ФОРМЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Барсуков В.Ю., Плохов В.Н., Чеснокова Н.П.

*Кафедра патологической физиологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»*

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**В работе приведены данные относительно состояния коагуляционного гемостаза и фибринолиза, а также клеточного состава периферической крови у 36 пациенток с первичной отечно-инфильтративной формой рака молочной железы в момент поступления в стационар. Установлено, что неоплазия даже без клинических признаков метастазирования сочетается с развитием нейтрофильного лейкоцитоза, моноцитоза, лимфопении, тромбоцитопении, ускорения СОЭ. Гипокоагуляционные сдвиги при указанной патологии формируются на фоне активации системы фибринолиза.**

Ранняя диагностика и лечение отечно-инфильтративной формы рака молочной железы (РМЖ) являются актуальными проблемами онкологии. Несмотря на относительно низкий процент (3-7%) встречаемости указанной клинической формы патологии в структуре злокачественных новообразований молочной железы, отечно-инфильтративная форма заболевания характеризуется чрезвычайно быстрым развитием признаков опухолевой прогрессии, а также низким процентом экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона на малигнизированных клетках, низкой безрецидивной выживаемостью, высокой летальностью [2, 4, 9].

Известно, что онкологические больные погибают, как правило, не от первичной, основной опухоли, а от метастазирования клеток неоплазии. Причем инвазивность и метастазирование малигнизированных клеток обеспечиваются в определенной степени экспрессией онкогенных протеаз. Доказано, что при РМЖ в зоне неоплазии возникает резкое возрастание активности активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типа, а также ингибиторов активаторов плазминогена [6, 7, 8].

До настоящего момента остается в значительной мере не изученным состояние коагуляционного звена системы гемостаза и фибринолиза при различных клинических формах рака молочной железы (РМЖ), а также при различной степени распространения неоплазии. Между тем, именно активация протеолитических систем, в частности, фибринолитической, играет важную роль в инвазивности малигнизированных клеток и развитии метастазирования [2, 5].

**Целью исследования** явилось изучение коагуляционного потенциала и активности фибринолитической системы крови, а также показателей клеточного состава периферической крови, в группе больных первичной отечно – инфильтративной формой РМЖ.

### **Материалы и методы**

Оценка характера изменений параметров коагуляционного гемостаза и фибринолиза проведена по общепринятым показателям, таким как: протромбиновое время, протромбиновый индекс, протромбиновое отношение, а также тромбиновое время, активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ-тест), уровень фибриногена и скорость фибринолиза. Показатели коагуляционного звена гемостаза

и фибринолиза сопоставлялись с изменением клеточного состава периферической крови, играющего важную роль в регуляции основных и альтернативных механизмов формирования протромбиназной активности крови и процессов фибринолиза. Клинико-лабораторные исследования проведены у 36 пациенток с отечно-инфильтративной формой РМЖ, находившихся на лечении в отделении онкологии НУЗ ДКБ г.Саратова с 2004г. по 2006г. Контрольную группу составили 36 клинически здоровых женщин.

#### Результаты исследования

В группе больных с отечно – инфильтративной формой РМЖ выявлены следующие сдвиги показателей состояния прокоагулянтных механизмов системы гемостаза: удлинение протромбинового времени, возрастание протромбинового отношения и снижение протромбинового индекса, что характеризовало начинающуюся коагулопатию потребления – вторую стадию хронического ДВС – синдрома. В то же время отмечалось выраженное возрастание времени АЧТВ, что указывало на снижение активности факторов внутреннего механизма формирования протромбиназной активности (табл. 1).

**Таблица 1.** Характер изменения показателей коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза у больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ

Группы наблюдения Изучаемые показатели	Контрольная группа		Отечно-инфильтративная форма РМЖ		
	n	M±m	n	M±m	P
Протромбиновое время (в сек.)	36	16,5±0,61	36	23,1±0,12	P<0,001
Протромбиновый индекс (%)	36	100,5±3,01	36	76,9±1,84	P<0,001
Протромбиновое отношение	36	0,9±0,06	36	1,4±0,11	P<0,001
АЧТВ (в сек.)	36	31,2±1,01	36	42,4±1,04	P<0,001
Тромбиновое время (в сек.)	36	16,3±0,27	36	22,7±0,24	P<0,001
Фибриноген (г/л)	36	3,1±0,15	36	6,2±0,08	P<0,001
Фибринолиз (мин.)	36	9,1±0,28	36	3,2±0,15	P<0,001

Примечание: P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля

Важнейшим показателем оценки коагуляционного гемостаза является тромбиновое время, которое было изучено в комплексе с вышеописанными показателями в исследуемой группе больных.

Известно, что тромбиновое время – это время свертывания плазмы под влиянием тромбина, стандартизированного по активности на контрольной плазме и характеризует скорость превращения фибриногена в фибрин [3, 5].

В группе больных с отечно – инфильтративной формой РМЖ имело место прогрессирующее удлинение тромбинового времени и соответственно нарушение трансформации фибриногена в фибрин. Одновременно отмечалось увеличение концентрации фибриногена в крови по сравнению таковым показателем контроля (Табл. 1).

Как известно, фибриноген является белком острой фазы, поэтому любой воспалительный процесс специфической и неспецифической природы, в частности, развивающийся перифокально вокруг очага опухолевого поражения молочной железы, когда имеет место диффузное расположение раковых клеток, сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа и усилением синтеза острофазных белков [7, 8].

В процессе клинико-лабораторных исследований было установлено, что у больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ активация фибринолитической системы крови носила чрезвычайно выраженный характер, о чем свидетельствовало резкое укорочение времени лизиса фибринового сгустка по сравнению с таковым показателем контроля (табл. 1). При изу-

чении показателей клеточного состава периферической крови у больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ не выявлено изменений со стороны красной крови. В то же время имели место нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево ( $P < 0,05$ ), моноцитоз ( $P < 0,001$ ), эозинофилия ( $P < 0,01$ ), базофилия ( $P < 0,01$ ), выраженная лимфопения ( $P < 0,001$ ), ускорение СОЭ ( $P < 0,001$ ), уровень тромбоцитов несколько снижался ( $P < 0,05$ ).

Изменения со стороны белой крови свидетельствовали о развитии реактивной пролиферации миело-моноцитарного ростка костного мозга в ответ на усиление продукции ГКСФ, отмеченного нами ранее [1]. Тромбоцитопения «потребления» явилась одним из факторов выявленных нами гипокоагуляционных сдвигов. В то же время, как известно, лимфопения – интегративный показатель иммунодефицитного состояния, возникающего как одно из проявлений паранеопластических сдвигов при РМЖ, что также отмечено нами ранее [1].

Таким образом, выявленная нами закономерность резкой активации системы фибринолиза при отечно-инфильтративной форме РМЖ играет важную роль не только в патогенезе кровотечений, осложняющих онкологические заболевания, но и в повышении инвазивности и активации метастазирования малигнизированных клеток.

Известно, что плазмин способен разрушать внеклеточные матричные протеины за счет активации прометаллопротеаз, в частности коллагеназ четвертого типа, что способствует формированию «ложка» для метастазирующих клеток в отдаленных от первичного очага неоплазии органах и тканях [3, 5].

Полученные данные убедительно свидетельствуют о целесообразности использования в комплексной терапии РМЖ ингибиторов фибринолиза, что значительно повысит эффективность лечения заболевания, предотвратит или в определенной степени ингибирует формирование метастатических очагов неоплазии.

#### **Выводы:**

1. Отечно-инфильтративная форма РМЖ даже без клинических признаков ме-

тастазирования развивается на фоне гипокоагуляционных сдвигов, развития нейтрофильного лейкоцитоза, моноцитоза, эозинофильно-базофильной ассоциации, а также лимфопении, тромбоцитопении, ускорения СОЭ.

2. К одной из важных закономерностей расстройств коагуляционного потенциала крови при отечно-инфильтративной форме РМЖ относится активация системы фибринолиза на фоне возрастания уровня фибриногена в крови.

3. Активация фибринолитической системы при отечно-инфильтративной форме РМЖ является прогностически неблагоприятным сдвигом, одним из патогенетических факторов повышения инвазивности опухолевых клеток и их метастатического потенциала.

4. Закономерная активация системы фибринолиза у больных отечно-инфильтративной формой РМЖ требует незамедлительного использования ингибиторов протеаз в комплексной терапии заболевания при обязательном мониторинге интегративных показателей коагуляционного гемостаза.

5. Показатели коагуляционного гемостаза, фибринолиза, клеточного состава периферической крови могут быть использованы в качестве дополнительных прогностических критериев течения заболевания и оценки его эффективности.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Барсуков В.Ю., Плохов В.Н., Лосев О.Э., Гречишникова Т.В. Характер изменения уровня цитокинов у больных с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы // С.Петербург.- Материалы первой международной онкологической конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», 2004.- с.96
2. Бредер В.В. Анемия при раке молочной железы // Маммология, 2006.-№3.- с.48-53
3. Лактионов К.П., Беришвили А.И. Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы // Маммология, 2006.-№3.- с.19-25

4. Лелягин В.П. Первичные опухоли молочной железы // Практическое руководство по лечению.- Москва, 2004 – 332
5. Нелюбина Л. Диагностика и лечение рака молочной железы. Врач 2003 №10 38-41
6. Путырский Л.А. Рак молочной железы. Минск: Высшая школа.-1998.-95с.
7. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Абу Шах Имад Состояние коагуляционного гемостаза при аденоматозе и раке эндометрия // Успехи современного естествознания.- Москва.-2003.-№.2-С.87
8. Чеснокова Н.П., Афанасьева Г.А., Герасимова М.В. Уровень лимфоцитов в периферической крови в условиях нарушения гомеостаза при воздействии факторов инфекционной и неинфекционной природы // Успехи современного естествознания.-2005.-№7.-С.24
9. Ludwig H., van Belle S., Barrett-Lee P. Et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): the first large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004; 40:2293-307

**STATE OF COAGULATION BLOOD POTENTIAL AND ITS CELLULAR COMPOSITION BEHAVIOR AT PRIMARY EDEMATOUS INFILTRATIVE FORM OF BREAST CANCER**

Barsukov V. Yu., Plokhov V.N., Chesnokova N.P.

*Saratov state medical university of Roszdrav, chair of pathological physiology*

The data concerning the coagulation blood stasis state, clot lysis and peripheral blood cellular composition in 36 patients with primary edematous infiltrative form of breast cancer at the moment of admission to the hospital are represented in the work. It has been found that neoplasia, even without clinical features of metastasis, is combined with the development of neutrocytosis, monocytosis, lymphopenia, thrombocytopenia and erythrocyte sedimentation reaction acceleration. Hypocoagulation shifts are formed against the background of the fibrinolysis system activation at the specified pathology.