

УДК 618.19-006.6].001.33-092(045)

**СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА
И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ УЗЛОВОЙ ФОРМОЙ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДИНАМИКЕ ОПУХОЛЕВОЙ
ПРОГРЕССИИ**

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

*ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»,
Саратов (410012, Россия, г. Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, 112)
meduniv@sgmu.ru*

Подробная информация об авторах размещена на сайте
«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

В работе представлен анализ коагуляционного потенциала крови у больных с узловой формой рака молочной железы без регионарных метастазов (I-IIА стадия) и с регионарными метастазами (IIВ стадия). Установлено, что начальная стадия развития неоплазии характеризуется активацией внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназы на фоне ускорения реакции фибринолиза. Развитие локорегионарных метастазов при раке молочной железы закономерно сочетается с гипокоагуляционными сдвигами и прогрессирующей активацией фибринолитической системы.

Развитие тромбгеморрагического синдрома у онкологических больных является одним из закономерных паранеопластических расстройств, определяющих зачастую тяжесть нарушения регионарного кровотока, микроциркуляции и в ряде случаев развитие летальных исходов [1, 7].

Патогенез нарушений коагуляционного потенциала крови при неоплазиях различной локализации имеет многокомпонентный характер. С одной стороны, очевиден тот факт, что малигнизированные клетки экспрессируют на своей поверхности так называемый тканевой фактор (ТФ), цистеиновую протеазу, активирующую X-фактор свертывания крови, а также активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типа и их ингибиторы [2, 5, 6].

Богатыми источниками тканевого фактора у онкологических больных являются сосудистая выстилка опухоли, а также антигенстимулированные моноциты. Следует отметить, что ТФ является не только прокоагулянтом, но и фактором ангиогенеза и метастазирования опухолевых клеток, подобно эффектам плазмина [6, 8, 9].

Важная роль в нарушениях коагуляционного потенциала крови у онкологических больных должна быть отведена активации процессов свободнорадикального окисления, дестабилизации биологических мембран клеток крови, сосудистой стенки. При этом возникают обнажение субэндотелия, экспрессия адгезивных молекул, активации внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназы [3, 4].

Таким образом, в процессе развития неоплазии, метастазирования опухолевых клеток возникает определенная динамика соотношений прокоагулянтных, антикоагулянтных механизмов и системы фибринолиза, определяющая прогностически неблагоприятный фон для исхода заболевания.

До настоящего момента остаются в значительной мере не изученными состояние интегративных показателей коагуляционного гемостаза и фибринолиза при узловой форме рака молочной железы (РМЖ) в динамике заболевания, а также патогенетическая значимость сдвигов коагуляционного потенциала крови в процессах метастазирования малигнизированных клеток.

Целью исследования явилось изучение патогенетической взаимосвязи состояния коагуляционного потенциала крови со степенью распространения опухолевого процесса у больных с узловой формой РМЖ (I – IIА, IIВ стадиями, I и II группы наблюдения).

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 тромбопластиновое время (АЧТВ-тест), уровень фибриногена и скорость фибринолиза. Клинико-лабораторные исследования про-

ведены у 36 пациенток с узловой формой РМЖ (I-IIА стадия, I группа наблюдения) и у 36 пациенток с узловой формой РМЖ (IIВ стадия, II группа наблюдения), находившихся на лечении в отделении онкологии НУЗ ДКБ г.Саратова с 2004г. по 2006г. Контрольную группу составили 36 клинически здоровых женщин.

Результаты исследования

Как показали результаты собственных наблюдений и лабораторных исследований у больных в группе с I – IIА стадиями рака молочной железы отмечались уменьшения протромбинового времени, протромбинового отношения, возрастание протромбинового индекса, что свидетельствовало о гиперкоагуляционных сдвигах (табл. 1).

Таблица 1. Характер изменения показателей коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза у больных с узловой формой РМЖ без регионарных метастазов (I группа, I-IIА стадии) и у больных с узловой формой РМЖ с наличием регионарных метастазов (II группа, IIВ стадия)

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных					
			I группа (I-IIА стадии)			II группа (IIВ стадия)		
	n	M \pm m	n	M \pm m	P	n	M \pm m	P
Протромбиновое время (в сек.)	36	16,5 \pm 0,15	36	11,3 \pm 0,11	P<0,001	36	18,9 \pm 0,18	P<0,001 P1<0,001
Протромбиновый индекс (%)	36	100,5 \pm 4,89	36	123,3 \pm 3,56	P<0,001	36	87,6 \pm 1,97	P<0,05 P1<0,001
Протромбиновое отношение	36	0,9 \pm 0,06	36	0,5 \pm 0,01	P<0,001	36	1,1 \pm 0,04	P<0,01 P1<0,001
АЧТВ (в сек.)	36	31,2 \pm 1,01	36	19,6 \pm 1,04	P<0,001	36	38,3 \pm 1,09	P<0,001 P1<0,001
Тромбиновое время (в сек.)	36	16,3 \pm 0,27	36	16,6 \pm 0,32	P>0,1	36	19,7 \pm 0,34	P<0,001 P1<0,001
Фибриноген (г/л)	36	3,1 \pm 0,15	36	5,1 \pm 0,37	P<0,001	36	5,8 \pm 0,26	P<0,001 P1<0,001
Фибринолиз (мин.)	36	9,1 \pm 0,28	36	7,2 \pm 0,48	P<0,001	36	6,7 \pm 0,35	P<0,001 P1<0,001

Примечание: P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля; P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям I группы больных до лечения (на момент поступления в стационар)

Как показали результаты последующих наблюдений, в группе больных со IIВ стадией патологии фиксировалось увеличение протромбинового времени в отличие от больных с I-IIА стадиями рака молочной железы. Одновременно имело место снижение протромбинового индекса и возрастание показателя протромбиново-

го отношения, что свидетельствовало о гипокоагуляционных сдвигах и было обусловлено недостаточностью факторов, обеспечивающих механизмы активации протромбиназы (табл. 1).

Известно, что протромбиновый тест отражает состояние активности витамин – K – зависимых факторов: фактора II (про-

тромбина), фактора VII (проконвертина), фактора X (Стюарта), фактора V (проакцелерина) [2, 5]. Таким образом, выявленные нами нарушения показателей протромбинового теста свидетельствуют о фазных изменениях внешнего механизма формирования протромбиназной активности в динамике опухолевой прогрессии у больных узловой формы РМЖ.

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что показатели протромбинового теста тесно коррелируют со стадией патологии, и являются чувствительными и объективными критериями оценки сдвигов коагуляционного гемостаза в динамике заболевания и могут быть использованы в комплексной диагностике характера паранеопластических сдвигов у больных с узловой формой РМЖ (I – IIА и IIВ стадии).

Следующим изучаемым показателем коагуляционного гемостаза и фибринолиза являлось активированное частичное тромбoplastическое время – АЧТВ, отражающее изменение активности факторов внутреннего механизма формирования протромбиназной активности: XII, VIII, IX, XI, прекалликреина (фактора Флетчера), и высокомолекулярного кининогена (фактора Фицджеральда).

Как оказалось, в исследуемой нами группе больных с I – IIА стадиями рака молочной железы было выявлено уменьшение времени АЧТВ, что указывало на развитие гиперкоагуляции (табл. 1).

В группе больных со IIВ стадией патологии напротив фиксировалось возрастание времени АЧТВ по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы наблюдения и группы больных с I – IIА стадиями рака молочной железы, что характеризовало гипокоагуляционные сдвиги (табл. 1).

Таким образом, в процессе метастазирования опухолевых клеток при узловой форме РМЖ возникает последовательная смена активации факторов внутреннего механизма формирования протромбиназы и их истощения. Указанный факт может быть использован в качестве одного из диагностических и прогностических критериев опухолевой прогрессии.

Как известно, важнейшим показателем оценки коагуляционного гемостаза является тромбиновое время, которое было изучено в комплексе с вышеописанными показателями в исследуемых нами группах больных с различными клиническими формами РМЖ.

Известно, что тромбиновое время – это время свертывания плазмы под влиянием тромбина, стандартизированного по активности на контрольной плазме и характеризующего скорость превращения фибриногена в фибрин [5, 8].

Как оказалось, у больных с I – IIА стадиями заболевания тромбиновое время не изменялось по сравнению с контролем, что свидетельствовало об отсутствии изменения времени трансформации фибриногена в фибрин и соответственно о равновесии соотношения антикоагулянтов и прокоагулянтов, участвующих в формировании третьей фазы свертывания крови. В то же время имело место незначительное увеличение содержания фибриногена в крови на фоне активации фибринолиза (табл. 1).

Между тем в группе больных с IIВ стадией рака молочной железы было отмечено удлинение тромбинового времени по сравнению с контрольной группой и группой больных с I – IIА стадиями патологии, что указывало на преобладание антикоагулянтных факторов.

Выявленный нами факт увеличения тромбинового времени у больных с узловой формой РМЖ с наличием регионарных метастазов (IIВ стадия) может быть обусловлен и рядом других факторов, в частности снижением уровня фибриногена крови и/или активацией системы фибринолиза.

В связи с этим было изучено содержание фибриногена в крови изучаемой группы больных и соответственно фибринолитическая активность крови.

Так в группе больных со IIВ стадией заболевания также фиксировалась высокая концентрация фибриногена в крови по сравнению с контролем, как и у больных с I – IIА стадиями рака молочной железы (табл. 1)

Как известно, фибриноген является белком острой фазы, поэтому любой вос-

палительный 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 [6, 9].

Фибриноген как показатель предтромботического состояния использовался нами только в комплексе с вышеописанными параметрами коагуляционного гемостаза, характеризующими активацию прокоагулянтов и угнетение антикоагулянтных и фибринолитических свойств крови.

Одновременно имели место выраженная активация фибринолиза, характеризующаяся прогрессирующим ускорением времени лизиса эуглобулинового сгустка по сравнению с аналогичными показателями первой группы наблюдения (табл. 1).

Выводы:

1. Одной из закономерностей паранеопластических расстройств у больных узловой формой РМЖ является фазная смена коагуляционного потенциала крови, коррелирующая со степенью распространения неоплазий.

2. Развитие начальной стадии малигнизации клеток молочной железы (I-PA стадия) характеризуется активацией внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназы, увеличением содержания фибриногена в крови при одновременном ускорении реакции фибринолиза.

3. Формирование локорегионарных метастазов (IIB стадия) закономерно сочетается с прогрессирующей активацией системы фибринолиза и развитием гипокоагуляционных сдвигов, что является плохим прогностическим признаком.

4. Выявленная нами закономерность фазных изменений коагуляционного потенциала крови, активация системы фибринолиза при узловой форме РМЖ, прогрессирующая по мере развития метастазирования, убедительно свидетельствует о целесообразности мониторинга показателей гемостаза и фибринолиза и соответственно включения в комплексную терапию указанного контингента больных ингиби-

торов протеаз уже при начальной стадии заболевания. Последнее в значительной мере снизит инвазивность и метастатический потенциал малигнизированных клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Александров Б.Д. Исследование системы гемостаза и обоснование противотромботической терапии низкомолекулярным гепарином (Фраксипарином) у беременных с гестозом // Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2000,-22с.

2. Баев В.М. Нарушения реологии крови у амбулаторных больных терапевтического профиля: клинико-патогенетическая характеристика и возможности медикаментозной коррекции: Автореф. дис. ... докт.мед.наук / В.М.Баев.-Пермь, 2003.-36с.

3. Барсуков В.Ю. Коагулопатия у больных раком молочной железы // III Международная ежегодная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», Материалы конференции Белые ночи Санкт-Петербург, 21-23 июня 2006.- с. 54.

4. Зайчик А.Ш. Механизмы развития болезней и синдромов. Т.3 // А.Ш. Зайчик., Л.П. Чурилов.-СПб: ЭЛБИ, 2001.

5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. Научное издание.- М.: «РУССО», 2001.- 704стр.

6. Рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии. Отчет рабочей группы Европейского общества кардиологов // Клин. фармакология и терапия.- 2001.-№1.-с.84-90.

7. Реология крови в диагностической и профилактической работе врача общей практики: Метод. рекомендации / Сост.: Черешнев В.А., Баев В.М., Головской Б.В.- Пермь, 2002.-46с.

8. Ройтман Е.В. Термины, понятия и подходы к исследованию реологии крови в клинике / Е.В. Ройтман, Н.Н. Фирсов, М.Г. Дементьева // Тромбоз, гемостаз и реология.- 2000.-33.-С.5-12.

9. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Абу Шарах Имад. Состояние коагуляционного гемостаза при аденоматозе и раке эндометрия // Успехи современного естествознания.- Москва.-2003.-№2-С.87.

**SPECIFIC FEATURES OF COAGULATION HEMOSTASIS AND FIBRINOLYSIS
IN PATIENTS WITH NODAL BREAST CANCER IN TUMOR PROGRESSION**

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

Saratov state medical university of Roszdrav, chair of physiopathology

Results of study of coagulation blood potential in patients with nodal breast cancer without regional metastasis (I-IIA stage) and with regional metastasis (IIB stage) are presented. Initial stage of neoplasia growth was found to be characterized by activation of external and internal mechanisms of prothrombinase formation with acceleration of fibrinolysis. Locoregional metastasis spread is accompanied by shifts of hypocoagulation and progression of fibrinolysis activation.