

# ИЗМЕНЕНИЕ КОАГУЛЯЦИОННЫХ СВОЙСТВ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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

Проведена сравнительная оценка состояния коагуляционного гемостаза и фибринолиза у больных узловой формой рака молочной железы I–IIВ стадии в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Установлено, что при I–IIА стадии РМЖ происходит развитие гиперкоагуляции при одновременной активации системы фибринолиза. У больных с локорегионарными метастазами (IIВ стадия РМЖ) наблюдаются гипокоагуляционные расстройства на фоне прогрессирующей активации фибринолиза.

Ключевые слова: рак молочной железы, коагуляционный гемостаз, фибринолиз.

## CHANGE IN BLOOD COAGULATION WITH RESPECT TO THE EXTENT OF TUMOR INVOLVEMENT IN BREAST CANCER

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

*Pathologic Physiology Department, Saratov State Medical University*

The comparative analysis of coagulative hemostasis and fibrinolysis for patients with stage I–IIВ breast cancer with respect to the extent of tumor involvement was carried out. Patients with stage I–IIА breast cancer were found to have hypercoagulation concurrent with fibrinolysis activation, whereas patients with locoregional metastases (stage IIВ breast cancer) had hypocoagulation concurrent with progressive fibrinolysis activation.

Key words; breast cancer, coagulative hemostasis, fibrinolysis.

Развитие тромбгеморрагического синдрома у онкологических больных является одним из закономерных паранеопластических расстройств, зачастую определяющих тяжесть нарушения регионарного кровотока, микроциркуляции, и в ряде случаев развитие летальных исходов [1, 9]. 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].

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 в зависимости от распространенности опухолевого процесса у больных с узловой формой РМЖ.

### Материал и методы

Оценка характера изменений параметров коагуляционного гемостаза и фибринолиза проведена по следующим общепринятым показателям – протромбиновое время, протромбиновый индекс, протромбиновое отношение, а также тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ-тест), уровень фибриногена и скорость фибринолиза. Клинико-лабораторные исследования проведены у 36 пациенток с узловой формой РМЖ I–IIA стадии (I группа наблюдения) и у 36 пациенток с узловой формой РМЖ IIB стадии (II группа наблюдения), находившихся на лечении в отделении онкологии НУЗ ДКБ г. Саратова с 2004 по 2006 г. Контрольную группу составили 36 клинически здоровых женщин.

### Результаты и обсуждение

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

Как показали результаты последующих наблюдений, в группе больных со IIB стадией РМЖ (II группа) зафиксировано увеличение протромбинового времени, в отличие от больных I группы. Одновременно имело место снижение протромбинового индекса и возрастание показателя протромбинового отношения, что свидетельствовало о гипокоагуляционных сдвигах и было обусловлено недостаточностью факторов, обеспечивающих механизмы активации протромбиназы. Известно, что протромбиновый тест отражает состояние активности витамин К-зависимых факторов: фактора II (протромбина), фактора VII (проконвертина), фактора X (Стюарта), фактора V (проакселерина) [2, 5]. Таким образом, выявлен-

Таблица

**Состояние показателей коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза у больных с узловой формой РМЖ в зависимости от распространенности опухолевого процесса**

Изучаемые показатели	I группа (I–IIA стадия РМЖ)		II группа (IIB стадия РМЖ)		Контроль
	Значение	p	Значение	p	
Протромбиновое время (с)	11,3 ± 0,11	p<0,001	18,9 ± 0,18	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	16,5 ± 0,15
Протромбиновый индекс (%)	123,3 ± 3,56	p<0,001	87,6 ± 1,97	p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001	100,5 ± 4,89
Протромбиновое отношение	0,5 ± 0,01	p<0,001	1,1 ± 0,04	p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,9 ± 0,06
АЧТВ (с)	19,6 ± 1,04	p<0,001	38,3 ± 1,09	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	31,2 ± 1,01
Тромбиновое время (с)	16,6 ± 0,32	p<0,1	19,7 ± 0,34	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	16,3 ± 0,27
Фибриноген (г/л)	5,1 ± 0,37	p<0,001	5,8 ± 0,26	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	3,1 ± 0,15
Фибринолиз (мин)	7,2 ± 0,48	p<0,001	6,7 ± 0,35	p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	9,1 ± 0,28

Примечание: p – по отношению к соответствующим показателям группы контроля; p<sub>1</sub> – по отношению к соответствующим показателям больных I группы до лечения.

ные нарушения показателей протромбинового теста свидетельствуют о фазных изменениях внешнего механизма формирования протромбиназной активности в динамике опухолевой прогрессии у больных узловой формой 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–IIA и IIB стадиями). Следующим изучаемым показателем коагуляционного гемостаза и фибринолиза являлось активированное частичное тромбопластиновое 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–II стадиями рака молочной железы было выявлено уменьшение времени АЧТВ, что указывало на развитие гиперкоагуляции. В группе больных со IIB стадией патологии, напротив, фиксировалось возрастание времени АЧТВ по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы наблюдения и группы больных с I–IIA стадиями рака молочной железы, что характеризовало гипокоагуляционные сдвиги (таблица). 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, этот показатель характеризует скорость превращения фибриногена в фибрин [5, 7]. Как оказалось, у больных с I–IIA 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 (таблица). Между тем у больных II группы было отмечено удлинение тромбинового времени по сравнению с I и контрольной группами, что указывало на преобладание антикоагулянтных факторов.

Выявленный нами факт увеличения тромбинового времени у больных с узловой формой РМЖ с наличием регионарных метастазов (IIB стадия) может быть обусловлен и рядом других факторов, в частности снижением уровня фибриногена крови и/или активацией системы фибринолиза. В связи с этим были изучены содержание фибриногена в крови данной группы больных и соответственно фибринолитическая активность крови. При этом также фиксировалась более высокая концентрация фибриногена в крови по сравнению с контролем, как и у больных с I–IIA стадиями рака молочной железы (таблица). 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 [6, 8]. Поэтому как показатель предтромботического состояния фибриноген 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.

### Выводы

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

2. Развитие начальной стадии малигнизации клеток молочной железы (I–IIA 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.

4. Выявленная закономерность фазных изменений коагуляционного потенциала крови, активация системы фибринолиза при узловой форме РМЖ, прогрес-

сирующая по мере развития лимфогенного метастазирования, свидетельствуют о целесообразности мониторинга показателей гемостаза и фибринолиза и, соответственно, включения в комплексную терапию указанного контингента больных ингибиторов протеаз уже при начальной стадии заболевания, что может снизить инвазивность и метастатический потенциал малигнизированных клеток.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Б.Д. Исследование системы гемостаза и обоснование противотромботической терапии низкомолекулярным гепарином (Фраксипарином) у беременных с гестозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 22 с.
2. Баев В.М. Нарушения реологии крови у амбулаторных больных терапевтического профиля: клинико-патогенетическая характеристика и возможности медикаментозной коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2003. 36 с.
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». СПб., 2006. С. 54.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Механизмы развития болезней и синдромов. Т. 3. СПб.: ЭЛБИ, 2001.
5. Макацария А.Д., Бинадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М.: РУССО, 2001. 704 с.
6. Рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии: Отчет рабочей группы Европейского общества кардиологов // Клиническая фармакология и терапия. 2001. № 1. С. 84–90.
7. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева М.Г. Термины, понятия и подходы к исследованию реологии крови в клинике // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000. № 33. С. 5–12.
8. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Абу Шарах Имад. Состояние коагуляционного гемостаза при аденоматозе и раке эндометрия // Успехи современного естествознания. 2003. № 2. С. 87.
9. Черешнев В.А., Баев В.М., Головской Б.В. Реология крови в диагностической и профилактической работе врача общей практики: Метод. рекомендации. Пермь, 2002. 46 с.

Поступила 9.04.07