

ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛЯЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА И КЛЕТЧНОГО СОСТАВА КРОВИ КАК ОБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ФОРМЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

ГОУ НПО «Саратовский ГМУ Росздрава», кафедра патологической физиологии

В группе больных первичной отечно-инфильтративной формой рака молочной железы исследованы показатели коагуляционного гемостаза, фибринолиза, а также клеточного состава периферической крови. Установлено, что отечно-инфильтративная форма РМЖ развивается на фоне гипокоагуляционных сдвигов, развития нейтрофильного лейкоцитоза, моноцитоза, эозинофильно-базофильной ассоциации, а также лимфопении, тромбоцитопении, ускорения СОЭ. Одной из важных закономерностей расстройств коагуляционного потенциала крови при отечно-инфильтративной форме РМЖ является активация системы фибринолиза на фоне возрастания уровня фибриногена в крови.

Ключевые слова: отечно-инфильтративный рак молочной железы, коагуляционный гемостаз.

PARAMETERS OF COAGULATION HEMOSTASIS AND BLOOD CELL COMPOSITION AS CRITERIA OF PARANEOPlastic DISORDERS FOR INFILTRATIVE BREAST CANCER

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

Pathology Department of Saratov State Medical University, Saratov

Parameters of coagulation hemostasis, fibrinolysis and peripheral blood cell composition have been studied for patients with primary infiltrative breast cancer. The evidence of hypocoagulation shifts, neutrophile-basophile association as well as lymphopenia, thrombocytopenia and elevated level of ESR can result in development of infiltrative breast cancer. Fibrinolysis system activation concurrent with increased fibrinogen level is one of the important factors of blood coagulation disorders for infiltrative breast cancer.

Key words: infiltrative breast cancer, coagulation hemostasis.

Ранняя диагностика и лечение отечно-инфильтративной формы рака молочной железы (РМЖ) являются актуальными проблемами онкологии. Несмотря на относительно низкую частоту (3–7 %), с которой встречается в клинической практике данная форма злокачественных новообразований молочной железы, она характеризуется чрезвычайно быстрым прогрессированием, низким уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в малигнизированных клетках, а также низкой безрецидивной выживаемостью, высокой летальностью [2, 4, 9]. Известно, что онкологические больные погибают, как правило, не от первичной опухоли, а от ее метастазирования. Причем инвазивность и метастазирование опухолевых клеток в определенной степени обеспечиваются экспрессией онкогенных протеаз. Доказано, что при РМЖ в зоне неоплазии возникает резкое возрастание

активности активаторов плазминогена уроки-назного и тканевого типа, а также ингибиторов активаторов плазминогена [6, 7, 8].

До настоящего момента, в значительной мере, остается неизученным состояние коагуляционного звена системы гемостаза и фибринолиза как при различных клинических формах РМЖ, так и в зависимости от стадии опухолевого процесса. Между тем именно активация протеолитических систем, в частности фибринолитической, играет важную роль в инвазивности малигнизированных клеток и развитии процессов метастазирования [2, 5].

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

Таблица

Характер изменения показателей коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза у больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=36)	Отечно-инфильтративный РМЖ (n=36)
Протромбиновое время (с)	16,5 ± 0,61	23,1 ± 0,12*
Протромбиновый индекс (%)	100,5 ± 3,01	76,9 ± 1,84* P<0,001
Протромбиновое отношение	0,9 ± 0,06	1,4 ± 0,11*
АЧТВ (с)	31,2 ± 1,01	42,4 ± 1,04*
Тромбиновое время (с)	16,3 ± 0,27	22,7 ± 0,24*
Фибриноген (г/л)	3,1 ± 0,15	6,2 ± 0,08*
Фибринолиз (мин)	9,1 ± 0,28	3,2 ± 0,15*

Примечание: * – различия статистически достоверны по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$).

Материал 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. 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 2004 по 2006 г. Контрольную группу составили 36 клинически здоровых женщин.

Результаты и обсуждение

В группе больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ выявлены следующие сдвиги показателей состояния прокоагулянтных механизмов системы гемостаза: удлинение протромбинового времени, возрастание протромбино-

вого 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 (таблица).

Важнейшим показателем оценки коагуляционного гемостаза является тромбиновое время [3, 5]. В группе больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ отмечается прогрессирующее удлинение тромбинового времени и соответственно нарушение трансформации фибриногена в фибрин. Одновременно отмечалось увеличение концентрации фибриногена в крови по сравнению с таковым показателем контроля (таблица).

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 иссле-

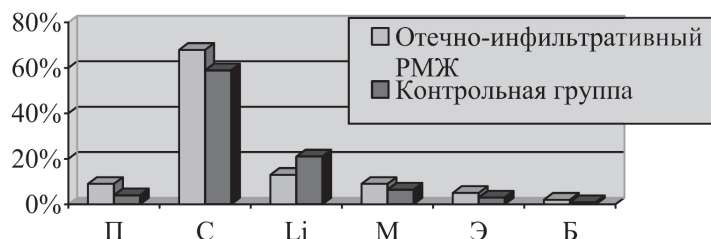


Рис. 1. Показатели лейкоцитарной формулы у больных сравниваемых групп

дований 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 (таблица).

При изучении показателей клеточного состава периферической крови у больных с отечно-инфильтративной формы РМЖ не выявлено изменений со стороны красной крови. В то же время имели место нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево ($p < 0,05$), моноцитоз ($p < 0,001$), эозинпофилия ($p < 0,01$), базофилия ($p < 0,01$), выраженная лимфопения ($p < 0,001$), ускорение СОЭ ($p < 0,001$), уровень тромбоцитов несколько снижился ($p < 0,05$) (рис. 1).

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 про-

теины за счет активации прометаллопротеаз, в частности коллагеназ четвертого типа, что способствует формированию «лож» 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 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 системы фибринолиза у больных отечно-инфильтративной формой РМЖ требует изучения возможностей применения ингибиторов протеаз в комплексной терапии заболевания при обязательном мониторинге интегративных показателей коагуляционного гемостаза.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков В.Ю., Плохов В.Н., Лосев О.Э., Гречишников Т.В. Характер изменения уровня цитокинов у больных с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы // Материалы Первой международной онкологической конференции: «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». СПб., 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. Летагин В.П. Первичные опухоли молочной железы: Практическое руководство по лечению. М., 2004. 332 с.
5. Нелюбина Л. Диагностика и лечение рака молочной железы // Врач. 2003. № 10. С. 38–41.

6. Путырский Л.А. Рак молочной железы. Минск: Высшая школа. 1998. 95 с.

7. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Абу Шарах Имад. Состояние коагуляционного гемостаза при аденоматозе и раке эндометрия // Успехи современного естествознания. 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 Belie 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. Vol. 40. P. 2293–2307.

Поступила 9.04.07