

9. Wolf K., Wu Yi I., Liu Yu., Geiger J., Tam E., Overall Ch., Stack M. S., Friedl P. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. *Nature Cell Biol.* 2007; 9 (8): 893—904.
10. Marx J. All in the stroma: *Cancers Costa Nostra. Science.* 2008; 320 (5872): 38—41.
11. Боброва Т.С. Семейство калликреиновых генов человека: биология и роль в развитии рака яичников и других заболеваний. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2006; 17 (4): 3—11.
12. Luo L.-Y., Bunting P., Scorilas A. et al. Human kallikrein 10: a novel tumor marker for ovarian carcinoma. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 306: 111—18.
13. Kondo Y., Issa J.P. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metas. Rev.* 2004; 23: 29—39.
14. Ludwig T., Ossig R., Graessel S. et al. The electrical resistance breakdown assay determines the role of proteinases in tumor cell invasion. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002; 283: 319—27.
- V.N., ed. *Modern methods in biochemistry*: Moscow: Meditsina, 1977: 66—70 (in Russian).
5. Sidorenko Yu.S., Musienko N.V., Frantsiyants Ye.M. Some indicators of activity of proteolytic system in tissue of malign tumor with various localization cancer. *Journal of Southern Scientific Center.* 2008; 4 (2): 93—8 (in Russian).
6. Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Grigorov S.V., Gorbunova T.A. Kinin system of perifocal area of malign tumor of brain. In: Sidorenko Yu.S., ed. *State-of-the-art opportunities of effect of pharmacotherapy on the tumor growth and metastasing processes: collected works.* Rostov-on-Don: ZAO "Rostizdat"; 2011; 155—61 (in Russian).
7. McIntyre J. O., Matrisian L.M. Molecular imaging of proteolytic activity in cancer. *J. Cell. Biochem.* 2003; 90 (6): 1081—7.
8. Frohlich E. Proteases in Malignomen. *Dtsch. Med. Wschr.* 2004; 129 (8): 391—5.
9. Wolf K., Wu Yi I., Liu Yu., Geiger J., Tam E., Overall Ch., Stack M. S., Friedl P. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. *Nature Cell Biol.* 2007; 9 (8): 893—904.
10. Marx J. All in the stroma: *Cancers Costa Nostra. Science.* 2008; 320 (5872): 38—41.
11. Bobrova T.S. Family of human kallikrein genes: biology and role in development of ovarian cancer and other diseases. *Journal of N.N. Blokhin RONTs RAMS.* 2006; 17 (4): 3—11 (in Russian).
12. Luo L.-Y., Bunting P., Scorilas A. et al. Human kallikrein 10: a novel tumor marker for ovarian carcinoma. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 306: 111—18.
13. Kondo Y., Issa J.P. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastas. Rev.* 2004; 23: 29—39.
14. Ludwig T., Ossig R., Graessel S. et al. The electrical resistance breakdown assay determines the role of proteinases in tumor cell invasion. *Amer. J. physiol. Renal. Physiol.* 2002; 283: 319—27.

REFERENCES

1. Smolyakova R.M., Yas'kevich L.S., Kas'yanova T.S. Clinical, molecular and genetic aspects of colon cancer // N.N. Aleksandrov RNPt's OMR, GUO BelMAPO, Minsk. // Available at: html_www_journal_oj6_smolyakova/2010/6 (in Russian).
2. Yukhtin V.I. Colon polyps. Available at: http://www.medchitalka.ru/polipy_zheludochno-kishechnogo_trakta/polipy_obodochnoy_kishki/19687.html/2012/9 (in Russian).
3. Yarovaya G.A. Kallikrein-kinin system: new facts and concepts (review). Available at: http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163_r.htm/2008/6 (in Russian).
4. Pashkina T.S., Krinskaya A.V. Determining the activity of kallikrein and kallikreinogen in human blood serum. *Orekhovich*

Поступила 16.04.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-006.04-06:616.151.511

А.Н. Шилова¹, А.Ф. Лазарев², Н.А. Кармадонова¹, А.С. Кудрявцев¹, О.Ю. Анিকেева¹

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, г. Новосибирск; ²Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 656049, г. Барнаул

Проведен анализ параметров коагуляционного гемостаза у 37 больных раком желудка, 65 больных раком толстой кишки, 17 больных раком предстательной железы и 8 больных раком легкого. Проведен анализ агрегационной функции тромбоцитов у 119 больных с опухолью молочной железы, 17 больных раком желудка, 11 – раком толстого кишечника, 17 – раком простаты и 8 – раком легкого. Выяснилось, что у онкологических больных имеется гипертромбинемия, гиперфибриногенемия, нарушение в системе протеина С, снижение концентрации антитромбина III, происходит повышение индуцированной агрегации тромбоцитов, что вносит свой вклад в формирование тромбофилического статуса у онкологических больных, и играет роль в прогрессировании опухоли и ее метастазировании. Применение антикоагулянтов и дезагрегантов у этих пациентов может не только привести к уменьшению риска возникновения тромботических осложнений, но и повысить выживаемость онкологических больных.

К л ю ч е в ы е с л о в а : онкологические больные, гемостаз, тромбоэмболические осложнения, тромбофилический статус.

CHANGES IN HEMOSTATIC SYSTEM OF CERTAIN MALIGNANT TUMORS

А.Н. Shilova¹, А.Ф. Lazarev², Н.А. Karmadonova¹, А.С. Kudrjavtsev¹, О.Ю. Anikeeva¹

¹Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Blood Circulation Pathology, 630055, Novosibirsk, Russian Federation; ²Altay branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation

The parameters of coagulation hemostasis in 37 patients with gastric cancer, 65 patients with colon cancer, 17 patients with prostate cancer and in 8 patients with lung cancer were analyzed. The aggregation of platelets in 119 patients with tumors of the breast, 17 — stomach cancer, 11 — colon cancer, 17 — prostate cancer and 8 — lung cancer also were analyzed. It was found that cancer patients have hyperthrombinemia, hyperfibrinogenemia, violation of the protein C system, reduction of the antithrombin III concentration, increase of induced platelet aggregation, which contributes to the formation of the thrombophilic status in cancer patients, is significant in the progression of the tumor and its metastasis. The use of anticoagulants and antiplatelets by these patients can not only lead to a decrease in the risk of thrombotic complications, but also to improve the survival of cancer patients.

Key words: cancer patients, hemostasis, thromboembolic complications, thrombophilic status.

Известно, что больные со злокачественными новообразованиями относятся к группе высокого риска по развитию венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии [1—6]. Однако до настоящего времени недостаточно изучена роль изменений параметров коагуляционного гемостаза и функциональной активности тромбоцитов в формировании тромбоэмболических осложнений при разных видах онкологической патологии, что препятствует проведению направленной комплексной терапии у больных, служит причиной возникновения поздних тромбоэмболий, сказывается на показателях метастазирования опухолей и выживаемости больных [7—12]. До настоящего времени остаются невыясненными и нерешенными вопросы профилактики онкологических тромбозов. В частности, требует уточнения необходимость применения дезагрегантов и контроль за их эффективностью у данной группы пациентов.

Целью настоящего исследования было уточнить некоторые механизмы формирования тромбофилического статуса у больных со злокачественными новообразованиями.

Материал и методы

Мы изучили параметры коагуляционного гемостаза у 127 онкологических больных. Среди них рак желудка был обнаружен у 37 больных, рак толстой кишки — у 65, рак предстательной железы — у 17, рак легкого — у 8. Агрегационная функция тромбоцитов была изучена у 172 онкологических больных. Среди них опухоль молочной железы была обнаружена у 119 больных, рак желудка — у 17, рак толстой кишки — у 11, рак предстательной железы — у 17, рак легкого — у 8. С I стадией заболевания было 30 (17,4%) больных, со II стадией — 98 (57%), с III стадией — 36 (20,9%) и с IV стадией — 8 (4,7%) пациентов. Нормальные параметры системы гемостаза были определены при обследовании 100 практически здоровых людей.

Результаты и обсуждение

Выяснилось, что у онкологических больных происходит повышение агрегационной функции тромбоци-

тов (табл. 1). У пациенток с опухолью молочной железы повышение агрегации тромбоцитов наблюдалось достоверно чаще, чем у больных раком желудка и толстой кишки (ЖКТ) соответственно $65,5 \pm 4,4\%$ против $39,3 \pm 6,5\%$ случаев ($p < 0,001$). У больных раком предстательной железы повышение агрегации тромбоцитов наблюдалось достоверно чаще, чем у больных раком желудка и толстой кишки соответственно $70,6 \pm 11\%$ против $39,3 \pm 6,5\%$ случаев ($p < 0,02$). Среди больных с повышенной агрегацией тромбоцитов средние показатели индуцированной агрегации тромбоцитов были примерно одинаковы и не зависели от локализации злокачественной опухоли. При анализе агрегации тромбоцитов в зависимости от стадии опухолевого процесса обнаружено, что наиболее высокие показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов отмечаются при II стадии опухолевого процесса, в то время как при III стадии эти показатели, а также адреналинагрегация снижаются, что можно объяснить применением анальгетиков, которыми в этот период болезни пользовались все больные (табл. 2).

У обследованных нами больных наиболее значимые нарушения обнаружались по содержанию растворимого фибрина в плазме. Гипертромбинемия была выявлена у 80,3% онкологических больных; повышение уровня D-димера — у 38,6% пациентов. У 57,5% пациентов была выявлена гиперфибриногенемия, у 12,6% больных — тромбоцитоз. Дефицит антитромбина III был обнаружен у 2,4% больных, нарушения в системе протеина С — у 8,7% пациентов. Изменения в системе гемостаза были однотипными у больных раком желудка, толстой кишки, предстательной железы и легкого по большинству исследуемых показателей.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у больных со злокачественными опухолями происходит повышение агрегационной функции тромбоцитов, снижение активности физиологических антикоагулянтов — анти-

Т а б л и ц а 1

Показатели агрегационной функции тромбоцитов у онкологических больных ($X \pm m$)

Показатель гемостаза	Контроль к	Локализация рака				$P_{к-1}$	$P_{к-2}$	$P_{к-3}$	$P_{к-4}$
		рак предстательной 1	рак легкого 2	молочная железа 3	ЖКТ 4				
Количество тромбоцитов в крови, $\cdot 10^9/\text{л}$	$232,1 \pm 3,7$	$241,5 \pm 13,6$	$312,7 \pm 35,5$	$224,5 \pm 2,6$	$226,1 \pm 2,7$	$> 0,5$	$> 0,5$	$> 0,5$	$> 0,5$
Агрегация тромбоцитов с АДФ ($1 \cdot 10^{-5} \text{M}$), %	$67,4 \pm 1,6$	$75,8 \pm 6,9$	$77,2 \pm 1,9$	$78,2 \pm 1,4$	$76,6 \pm 2,0$	$> 0,5$	0,01	0,01	0,01
Агрегация тромбоцитов с адреналином (10 мкг/мл), %	$71,0 \pm 3,7$	$83,2 \pm 3,1$	$81,3 \pm 3,8$	$77,6 \pm 3,1$	$76,0 \pm 2,2$	0,05	$> 0,5$	$> 0,5$	$> 0,5$
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (20 мг/мл), %	$66,5 \pm 1,7$	$81,6 \pm 4,1$	$85,0 \pm 5,0$	$78,3 \pm 2,2$	$77,5 \pm 2,1$	0,01	0,01	0,01	0,01

Т а б л и ц а 2

Показатели агрегации тромбоцитов у онкологических больных в зависимости от стадии заболевания ($X \pm m$)

Показатель агрегации	Контроль к	Стадия рака			P_{I-II}	P_{I-III}	P_{II-III}
		I	II	III			
Индукцированная:							
АДФ	67,4 ± 1,6	80,1 ± 1,2 ($p_k < 0,001$)	87,0 ± 1,6 ($p_k < 0,001$)	63,6 ± 1,4 ($p_k > 0,1$)	0,001	0,001	0,001
адреналин	71,0 ± 3,7	76,4 ± 2,8 ($p_k > 0,2$)	74,1 ± 3,4 ($p_k > 0,5$)	45,4 ± 3,1 ($p_k < 0,001$)	> 0,5	0,001	0,001
коллаген	66,5 ± 1,7	76,1 ± 2,4 ($p_k < 0,01$)	77,2 ± 1,4 ($p_k < 0,001$)	74,2 ± 1,2 ($p_k < 0,001$)	> 0,5	> 0,5	> 0,5

тромбина III и протеина C, развивается тромбинемия, гиперфибриногенемия, тромбоцитоз, что вносит свой вклад в развитие тромботических осложнений. Для уменьшения риска возникновения тромботических осложнений показано назначение антикоагулянтов, а при выявлении гиперагрегационного синдрома – также дезагрегантов с динамическим лабораторным контролем показателей системы гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

- Bloom J.W., Vanderschoot J.P.M., Oostindier M.J., Osanto S., van der Meer F.J., Rosendaal F.R. Incidence of venous thromboembolism in a large cohort of 66329 cancer patients results of a record linkage study. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 529–35.
- Bura A., Cailleux N., Bienvenu B., Léger P., Bissery A., Boccalon H. et al. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 441–4.
- Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 401–10.
- White R.H., Chew H.K., Zhou H., Parikh-Patel A., Harris D., Harvey D., Wun T. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528693 adults. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1782–7.
- Ходоренко С.А., Шилова А.Н., Баркаган З.С., Лазарев А.Ф., Россоха А.В., Назаров А.В. и др. Венозные тромбозы у онкологических больных в послеоперационном периоде. *Сибирский онкологический журнал.* 2008; 4 (28): 59–61.
- Шилова А.Н., Баркаган З.С. Современные данные о частоте и патогенезе онкотромбозов. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2006; 1: 6–15.
- Hettiarachchi R.J., Smorenburg S.M., Ginsberg J., Levine M., Prins M.H., Büller H.R. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 947–52.
- Amirkhosravi A., Francis J., Mousa S. Anti-metastatic effect of low molecular weight heparin Tinzaparin and Tissue Factor Pathway Inhibitor. *Haemostasis.* 2001; 31 (Suppl. 1): 87.
- Mousa S. Anti-angiogenic efficacy and mechanism of the low molecular weight heparin, Tinzaparin and Tissue Factor Pathway Inhibitor: Anticancer benefits. *Haemostasis.* 2001; 31 (Suppl. 1): 86–7.
- Баркаган З.С., Шилова А.Н., Воробьев П.А., Лазарев А.Ф., Котовицкова Е.Ф., Ходоренко С.А. и др. Клинико-экономический анализ применения различных антикоагулянтов для профилактики тромботических осложнений у больных раком желудка и толстой кишки. *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.* 2008; 19 (3): 26–8.
- Лазарев А.Ф., Шилова А.Н., Ходоренко С.А., Момот А.П. Нарушения гемостаза при онкологических заболеваниях. Барнаул: АЗБУКА; 2012.
- Шилова А.Н. Методы медикаментозной профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных, их влияние на рост и метастазирование опухолей, на выживаемость больных. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; 2: 79–83.

REFERENCES

- Bloom J.W., Vanderschoot J.P.M., Oostindier M.J., Osanto S., van der Meer F.J., Rosendaal F.R. Incidence of venous thromboembolism in a large cohort of 66329 cancer patients results of a record linkage study. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 529–35.
- Bura A., Cailleux N., Bienvenu B., Léger P., Bissery A., Boccalon H. et al. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 441–4.
- Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 401–10.
- White R.H., Chew H.K., Zhou H., Parikh-Patel A., Harris D., Harvey D., Wun T. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528693 adults. *Arh. Intern. Med.* 2005; 165: 1782–7.
- Khodorenko S.A., Shilova A.N., Barkagan Z.S., Lazarev A.F., Rossokha A.V., Nazarov A.V. et al. Venous thromboembolism in cancer patients in the postoperative period. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal.* 2008; 4(28): 59–61 (in Russian).
- Shilova A.N., Barkagan Z.S. Current data on the incidence and pathogenesis of onkotrombозov. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2006; 1: 6-15 (in Russian).
- Hettiarachchi R.J., Smorenburg S.M., Ginsberg J., Levine M., Prins M.H., Büller H.R. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 947–52.
- Amirkhosravi A., Francis J., Mousa S. Anti-metastatic effect of low molecular weight heparin Tinzaparin and Tissue Factor Pathway Inhibitor. *Haemostasis.* 2001; 31 (Suppl. 1): 87.
- Mousa S. Anti-angiogenic efficacy and mechanism of the low molecular weight heparin, Tinzaparin and Tissue Factor Pathway Inhibitor: Anticancer benefits. *Haemostasis.* 2001; 31 (Suppl. 1): 86–7.
- Barkagan Z.S., Shilova A.N., Vorob'ev P.A., Lazarev A.F., Kотовshchikova E.F., Khodorenko S.A. et al. Clinical and economic analysis of the various anticoagulants for the prevention of thromboembolic complications in patients with gastric cancer and colon cancer. *Vestnik RONTs im. N.N.Blokhina RAMN.* 2008; 19 (3): 26–8 (in Russian).
- Lazarev A.F., Shilova A.N., Khodorenko S.A., Mомot A.P. Hemostatic disorders in cancer. Barnaul: AZBUKA; 2012 (in Russian).
- Shilova A.N. Methods for drug prevention and treatment of thrombosis in patients with cancer, their impact on the growth and metastasis of tumors, survival of patients. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2012; 2: 79–83 (in Russian).

Поступила 29.05.13

Для корреспонденции: Шилова Анна Николаевна – д-р мед. наук, зав. лаб. клинико-биохимических исследований; 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, e-mail: shilovaanna77@mail.ru