

Женило Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: (8863)2504136;

Константинова Галина Александровна, очный аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: 89287709844, e-mail: gal2000@mail.ru;

Малыгин Владимир Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, т.: (8863)2504384.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (рецензирована)

С целью оценки состояния гемостаза исследованы уровни тромбин-анти тромбинового комплекса, плазмин- α_2 -антиплазминового комплекса, D-димеров, урокиназного активатора плазминогена у пациентов с раком предстательной железы и мочевого пузыря. Полученные данные свидетельствуют о вторичном усилении фибринолиза при локализованных формах рака предстательной железы и мочевого пузыря. У пациентов с метастатическим раком предстательной железы фибринолиз активируется как вторично, так и первично.

Ключевые слова: гемостаз, рак предстательной железы и мочевого пузыря.

Zhenilo Vladimir Michailovich, Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the State budget institution of higher education "Rostov State Medical University" of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel: (8863) 2504136;

Konstantinova Galina Alexandrovna, post graduate of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the State budget institution of higher education "Rostov State Medical University" of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel: (8863) 2504384;

Malygin Vladimir Nicholaevich, Candidate of Medicine, assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the State budget institution of higher education "Rostov State Medical University" of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, tel: (8863) 2504384.

THE CONDITION OF THE HEMOSTATIC SYSTEM IN MALIGNANT TUMORS OF THE PROSTATE AND BLADDER (reviewed)

In order to assess the state of hemostasis the levels of thrombin-antithrombin complex, plasmin- α_2 -of antiplasmin complex, D-dimers, urokinase plasminogen activator in patients with prostate and bladder cancer have been studied. The findings suggest secondary fibrinolysis amplification in localized forms of prostate cancer and bladder. In patients with metastatic prostate cancer fibrinolysis is activated secondary and primary.

Key words: hemostasis, cancer of the prostate and bladder.

Данные о состоянии системы гемостаза при раке предстательной железы крайне противоречивы [1, 2, 3, 4, 5]. Это, вероятнее всего, связано с разнообразием лабораторных методов исследования, а также исследованием при разных стадиях заболевания. В настоящее время существенной проблемой является информативность тестов, характеризующих свертывающую и фибринолитическую систему. Рутинно используемые в повседневной практике так называемые «скрининговые» тесты направлены на диагностику гипокоагуляции, в то время как к активации свертывания и усилению образования

тромбина они не чувствительны [6]. Одним из наиболее современных методов для оценки активации системы гемостаза *in vivo* является определение пептидов, отделяющихся от основных белков свертывающей и фибринолитической систем крови при их активации, а также количественное определение белков свертывающей системы и их комплексов [7].

Целью нашего исследования стала оценка системы гемостаза при различных стадиях развития злокачественного процесса предстательной железы и мочевого пузыря.

Материал и методы. Нами было обследовано 65 мужчин. В исследование было включено 15 практически здоровых человек в возрасте старше 55 лет (группа 1), по 15 пациентов с локализованным раком предстательной железы (группа 2) и со злокачественным новообразованием мочевого пузыря (группа 3), а также 20 больных, имеющих метастатический рак предстательной железы (группа 4).

Критериями включения в контрольную группу явились следующие признаки: возраст старше 55 лет, отсутствие локализованного и системного воспалительного процесса, заболеваний соединительной ткани, злокачественных и доброкачественных новообразований, диабета, патологии сердечно-сосудистой, дыхательной системы, признаков тромбоэмболических осложнений в анамнезе, а также отсутствие приема препаратов, влияющих на свертывающую систему крови.

Общими критериями включения в группы явились следующие признаки: отсутствие локализованного и системного воспалительного процесса, сахарного диабета, отсутствие приема препаратов, влияющих на свертывающую систему крови. Во вторую и третью группу были отнесены пациенты с гистологически подтвержденным раком предстательной железы и мочевого пузыря соответственно при отсутствии признаков распространенного процесса. В группу 4 включались пациенты с признаками отдаленного метастазирования, не имевшие тромбоэмболических осложнений в анамнезе.

Кровь набиралась из локтевой вены без жгута с использованием одноразовых вакуумных пробирок Vacuette с натрия цитратом 3,2%, соотношение крови и антикоагулянта 1:9.

Скрининговые показатели: активированное парциальное тромбиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), уровень фибриногена по Clauss определялись на автоматическом анализаторе гемостаза ACL 7000, Instrumentation Laboratory, USA.

Образцы крови для исследования методом иммуно-ферментного анализа (ИФА) центрифугировались на бакетном роторе с охлаждением со скоростью 3000 оборотов в мин. в течение 30 мин. Плазма отделялась, разливалась по пробиркам Eppendorf и замораживалась в течение 30 мин. после забора крови. Хранение образцов производилось при температуре -45°C .

Методом ИФА определяли содержание комплексов тромбин-анти тромбин (ТАТ) (набор реактивов Assay Max Human Thrombin-antithrombin Complexes ELISA, Assay Pro, США), диапазон нормальных значений по данным литературы составляет 1,0-4,1 нг/мл, плазмин-анти-плазмин (ПАП) (PAP Complex ELISA, Technoclone, Vienna, Austria) в норме 0-514 нг/мл, D-димеров (TECHNOZYME[®] D-Dimer ELISA, Technoclone, Vienna, Austria), нормальный уровень 0-250 нг/мл, урокиназного активатора плазминогена (u-PA) (Technoclone, Vienna, Austria), физиологические показатели 0,2-0,33 нг/мл.

Статистическая обработка результатов произведена с использованием программного обеспечения STATISTICA 7.0 и Microsoft Excel. Для сравнения показателей между группами применялся U-критерий Манна-Уитни. Полученные данные представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (P_{25} и P_{75}).

Результаты. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели системы свертывания крови у больных, включенных в исследование Me (P_{25} - P_{75})

Показатель	Группа 1 (контрольная) n=15	Группа 2 n=15	Группа 3 n=15	Группа 4 n=20
АПТВ, секунды	29,5 (26-34)	29 (26-31)	31 (28-33,5)	29,5 (27-32,25)
ПВ, секунды	13,5 (12-14)	13 (11,5-14)	12,5(12-14)	13(11,5-14,5)
Фибриноген, г/л	3,3 (2,4-4,0)	2,9 (2,5-4,29)	4,9 ³ (3,8-6,87)	4,6 ³ (3,57-7,59)
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	296 (230-384)	312 (258-364)	324 (224-370)	270 (218-368)
U-PA ¹	0,27 (0,2-0,33)	0,39 ⁴ (0,205-0,55)	0,54 ³ (0,385-0,66)	0,6 ³ (0,52-0,86)

ТАТ ² , нг/мл	1,6 (1,25-2,2)	3,1 ³ (2,1-4,15)	3,9 ³ (2,65-4,75)	9,6 ³ (8,55 -11,95)
ПАП, нг/мл	183,75 (113,3-259,69)	169,25 (118,29-261,9)	139,85 ³ (106,73-186,66)	308,62 (256,29-397,19)
D-димер, нг/мл	98,5 (78,15-143,92)	100,8 (76,96-203,2)	271,44 ³ (150,2-500,1)	365,5 ³ (244,06-480,25)

¹ – референтные значения для показателя получены в контрольной группе практически здоровых добровольцев (n=15, Ме_{возраста}=66,4 года);

² – референтные значения взяты из литературных источников;

³ – $p \leq 0,01$ при сравнении с контрольной группой (критерий U Манна-Уитни);

⁴ – $p \leq 0,05$ при сравнении с контрольной группой (критерий U Манна-Уитни).

При анализе данных таблицы выявляется, что стандартные тесты, а также уровень тромбоцитов были в пределах нормы во всех четырех группах. Отсутствие достоверных различий в «скрининговых» показателях в полученных данных подтверждает их нечувствительность, а, следовательно, не информативность в диагностике гиперкоагуляции и патологии фибринолиза. Уровень фибриногена был достоверно выше уровня контрольной группы только в 3-ей и 4-й группах. Гиперфибриногенемия в этих случаях можно расценить, как следствие пожилого возраста обследуемых пациентов [8], наличия сопутствующих заболеваний (в основном сердечно-сосудистой системы), а в четвертой группе, возможно, и результатом прогрессирования опухолевого процесса, т.к. фибриновая сеть является основой для формирования стромы и кровоснабжения опухоли [9]. Многочисленные исследования подтверждают, что наличие злокачественного процесса в организме очень часто сопровождается повышенным уровнем фибриногена [10, 11].

Система гемостаза чутко реагирует на появление в организме злокачественного процесса, о чем свидетельствует повышенный уровень комплекса ТАТ даже во 2-й группе, в которой стадия заболевания такова, что злокачественных клеток относительно немного. С увеличением распространенности процесса (группа 4) и появлением сопутствующей патологии (группа 3) коагуляционный потенциал значительно усиливается.

Исследование фибринолитического звена гемостаза в предоперационном периоде выявило, что комплекс ПАП во всех четырех группах находился в пределах нормальных значений, однако, в группе метастатического рака предстательной железы был достоверно выше. Учитывая тот факт, что активация фибринолиза может быть как первичной (прямая активация фибринолиза различными биологическими агентами), так и вторичной (реактивной) в ответ на повышенное тромбообразование, провести дифференциальную диагностику этих двух состояний можно только с использованием дополнительных показателей. В нашем исследовании с этой целью определялся u-РА, который является одним из ферментов, способствующим превращению плазминогена в плазмин. Статистический анализ показал, что концентрации u-РА были достоверно выше показателей контрольной группы как при локализованных процессах (группы 2-я и 3-я), так и при наличии метастазов (4-я группа). Интегральный показатель свертывающей и фибринолитической систем – D-димер – статистически значимо был повышен в 3-й (локализованный рак мочевого пузыря) и 4-й группах (метастатический рак предстательной железы) по сравнению с контрольной. В этих же группах Ме значений превысила верхнюю границу нормальных значений. Анализируя показатели системы гемостаза в предоперационном периоде во всех группах, мы получили следующие результаты.

В группе с локализованным раком мочевого пузыря отмечается достоверное повышение уровня ТАТ и D-димеров, при этом различие в уровне урокиназного активатора плазминогена и комплекса ПАП в сравнении с контрольной группой статистически не значимо. Полученные данные свидетельствуют о первичной активации коагуляционного звена, а повышенный уровень D-димеров в данном случае свидетельствует о вторичном ответе фибринолиза. Несколько иная ситуация наблюдается в 4-й группе, в которой уровень комплекса ТАТ и D-димеров достоверно превышает контрольный, но имеет место также статистически значимое увеличение уровня комплекса ПАП, не выходящее, однако, за границы нормы. Такие сдвиги в системе гемостаза могут наблюдаться как при вторичной активации фибринолиза в ответ на гиперкоагуляцию (ситуация в группе 3), так и при первичном усилении фибринолиза. В 4-й группе, вероятнее всего, имеет место сочетание реактивной активации фибринолиза (из-за наличия серьезной сопутствующей патологии) и первичной активации фибринолиза вследствие выделения опухолевыми клетками урокиназного активатора плазминогена

(уровень u-PA в 4-й группе достоверно превышает аналогичный показатель в контрольной группе, а также во 2-й и 3-ей группах).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об активации свертывающей системы при локализованном раке предстательной железы с развитием гиперкоагуляционного синдрома. Активация фибринолиза вторична по отношению к усилению коагуляции при локализованном раке мочевого пузыря. В группе же метастатического рака предстательной железы фибринолиз активируется как вторично, так и первично, за счет выделения опухолевыми клетками урокиназного активатора плазминогена.

Литература:

1. Agirbasli M., et al. Short term effects of GnRH agonists on plasma fibrinolytic balance in patients with advanced prostate cancer // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2009. V. 27(2). P. 172-4.
2. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови: пер. с англ. М.; СПб.: Невский диалект, 2000. 448 с.
3. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP et al. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2001. V.86. P. 828-833.
4. Ziegler S, Ortu A, Reale C, Proietti R et al. Fibrinolysis or hypercoagulation during radical prostatectomy? An evaluation of thrombelastographic parameters and standard laboratory tests // *European journal of anaesthesiology*. 2008. V. 25(7). P. 538-543.
5. Lippi G, Plebani M, Franchini M et al. Prostate-specific antigen, prostate cancer, and disorders of hemostasis // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2009. V. 35(7). P. 654-664.
6. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; Тверь: Триада, 2005. 227 с.
7. Amiral J. Molecular markers in thrombosis and hemostasis // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 1997. V.3. P. 71-81.
8. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза: руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2008. 333 с.
9. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003. 904 с.
10. Kawai K, Kitayama J, Tsuno NH, Sunami E, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia after preoperative chemoradiotherapy predicts poor response and poor prognosis in rectal cancer // *International journal of colorectal disease*. 2011. V. 26(1). P. 45-51.
11. Yamashita H, Kitayama J, Taguri M, Nagawa H. Effect of preoperative hyperfibrinogenemia on recurrence of colorectal cancer without a systemic inflammatory response // *World journal of surgery*. 2009. V. 33(6). P. 1298-305.

References:

1. Agirbasli M., et al. Short term effects of GnRH agonists on plasma fibrinolytic balance in patients with advanced prostate cancer // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2009. V.27 (2). P.172-4.
2. Shiffman F.J. Pathophysiology of the blood: tr. from English. M.; St. Ptb.: Nevsky Dialect, 2000. 448 p.
3. Sallah S, Wan J.Y., Nguyen N.P. et al. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2001. V.86. P.828-833.
4. Ziegler S., Ortu A., Reale C., Proietti R. et al. Fibrinolysis or hypercoagulation during radical prostatectomy? An evaluation of thrombelastographic parameters and standard laboratory tests // *European journal of anaesthesiology*. 2008. V.25 (7). P.538-543.
5. Lippi G., Plebani M., Franchini M. et al. Prostate-specific antigen, prostate cancer, and disorders of hemostasis // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2009. V.35 (7). P.654-664.
6. Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of disorders of hemostasis. M.; Tver: Triad, 2005. 227 p.
7. Amiral J. Molecular markers in thrombosis and hemostasis // *Clinical and applied thrombosis / hemostasis*. 1997. V.3. P.71-81.
8. Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Shaposhnikov S.A. Diagnosis and correction of disorders of the hemostatic system: a guide for physicians. M.: Practical medicine, 2008. 333 p.
9. Makatsaria A.D., Bitsadze V.O. Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice. M.: Triad-X, 2003. 904 p.

10. Kawai K., Kitayama J., Tsuno N.H., Sunami E., Nagawa H. *Hyperfibrinogenemia after preoperative chemoradiotherapy predicts poor response and poor prognosis in rectal cancer* // *International journal of colorectal disease*. 2011. V.26 (1). P.45-51.

11. Yamashita H., Kitayama J., Taguri M., Nagawa H. *Effect of preoperative hyperfibrinogenemia on recurrence of colorectal cancer without a systemic inflammatory response* // *World journal of surgery*. 2009. V.33 (6). P.1298-305.