

УДК: 618.19-006.6-036.17612.4.07.

Код специальности ВАК: 14.01.17

**ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Г.Н. Маслякова<sup>1</sup>, В.Э. Федоров<sup>1</sup>, Н.Ю. Крекова<sup>2</sup>, М.Ю. Чебуркаева<sup>1</sup>,<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»,<sup>2</sup>ГУЗ «Областная клиническая туберкулезная больница», г. Саратов*Маслякова Галина Никифоровна – e-mail: gmaslyakova@yandex.ru*

Коагулопатии входят в ряд характерных реакций организма при раке. В данной работе исследована взаимосвязь состояния системы гемостаза со стадийностью РМЖ. При анализе клинических данных выявлены осложнения, связанные с нарушениями гемостаза, а в коагулограммах отмечены различия данных в различные стадии опухоли молочной железы. Морфологических признаков ДВС-синдрома у больных РМЖ не выявлено, что указывает на обратимость возникающих изменений свертывающей системы. Полученные данные об оценке состояния системы гемостаза могут быть использованы в качестве дополнительного критерия прогноза послеоперационных осложнений у больных РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, система гемостаза, послеоперационные осложнения.

Coagulopathy are included in a number of typical reactions of the body with cancer. In this paper we investigated the relationship of hemostasis system state with the staging of breast cancer. In the analysis of the clinical data identified complications associated with blood coagulation disorders, and coagulogram data marked differences in the various stages of breast cancer. Morphological signs of disseminated intravascular coagulation in patients with breast cancer have been identified, indicating that the reversibility of the changes arising from the coagulation system. The data on the assessment of the hemostatic system can be used as an additional criterion prediction of postoperative complications in patients with breast cancer.

**Key words:** breast cancer, hemostasis system, postoperative complications.

**Введение**

При операциях на молочной железе частота местных послеоперационных осложнений в виде кровотечений и гематом колеблется от 0,5 до 19,3% случаев [1, 2], а тромбоэмболические осложнения наблюдаются у 1–8% больных раком молочной железы (РМЖ) [3]. Риск развития тромбоэмболии легочной артерии у лиц с местно-распространенным процессом в молочной железе еще выше, он составляет 4,5%, а в случае его генерализации – 17,5% [4, 5]. По данным Европейской организации исследования и лечения рака частота венозных тромбоэмболических осложнений после хирургического лечения РМЖ меньше и составляет 0,8% [6, 7].

Причинами данных осложнений считают повышенную кровоточивость тканей в зоне опухоли во время операции и, наоборот, возникновение тромбозов в некоторых органах и системах, даже напрямую не связанных с молочной железой [8, 9, 10, 11, 12].

Особые опасения вызывает возникновение острого ДВС-синдрома: Pasquini E. et al. (1995) [13] имели дело с восьмью случаями такого рода: у четырех больных с раком желудка, у трех больных РМЖ и у одного больного с лимфомой. По их мнению, острый ДВС-синдром являлся редкой коагулопатией, но когда он развивался, то быстро становился смертельным. Sallah S. et al. (2001) [14] считали ДВС-синдром хорошо известным осложнением солидных опухолей: его обнаружили у 76 (6,8%) из 1117 пациентов с солидными опухолями. Противоречия и нерешенные

вопросы изменений в свертывающей системе при РМЖ и послужили поводом для данного исследования.

**Цель исследования:** повышение качества диагностики нарушений гемостаза у больных различными стадиями РМЖ.

**Задачи исследования:**

**1.** Изучение клинических проявлений геморрагического синдрома у больных РМЖ.

**2.** Анализ коагулограмм в различные стадии РМЖ.

**3.** Гистологическое исследование тканей около опухоли молочной железы для выявления первичных очагов тромбообразования.

**Материал и методы**

На кафедре хирургии и онкологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Саратовского государственного медицинского университета, базирующейся в отделении онкологии дорожной клинической больницы г. Саратова, за период 2013–2014 гг. обследованы 512 больных РМЖ различных стадий. С I стадией РМЖ поступило 103 (20,1%) женщины, со II стадией РМЖ – 297 (58,0%), с III стадией РМЖ – 62 (12,1%) и с IV стадией РМЖ – 50 (9,8%) женщин.

Клинически геморрагический синдром у них проявлялся по-разному: от минимальных и скрытых проявлений роста опухоли в виде выделений из соска до общих – кровоизлияния, петехии, кровоточивость тканей и даже «неожиданные» метрорагии у 18 женщин, что в целом составило 3,5% от общего числа поступивших.

Для изучения реакций свертывающей системы на РМЖ у 231 (45,1%) больной, поступившей для оперативного лечения в отделение онкологии, изучены коагулограммы и произведено сравнение полученных показателей гемостаза в зависимости от стадии неопластического процесса. Технология их выполнения была стандартной. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПВ) определяли с использованием фотометрических методов исследования. Тромбиновое время (ТВ) – иммунохимическим методом, фибриноген – методом Клаусса, а растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – РФМК-тестом. Группу сравнения составили 150 больных с мастопатиями и фиброаденомами, поступившими в это же онкологическое отделение для оперативного лечения.

Затем, совместно с кафедрой патологической анатомии для морфологической диагностики нарушений гемокоагуляции около опухоли как возможного пути развития осложнений, были проанализированы гистологические препараты у 27 (5,3%) больных РМЖ. Из них у 8 (1,6%) больных была I стадия заболевания (T1N0M0), у 9 (1,7%) больных – IIА стадия без поражения регионарных лимфоузлов (T2bN0M0); у 6 (1,2%) – IIВ стадия с местно распространенным метастатическим процессом (T2N1M0) и у 4 (0,8%) больных – IIIА стадия (T3N1M0).

Забор материала для гистологических исследований проводился в операционной сразу же после удаления молочной железы. Фиксация материала осуществлялась в 10% растворе нейтрального формалина при рН 7,0–7,6. Время фиксации составляло 6–8 часов при комнатной температуре. Окраска проводилась методом трехцветной окраски для определения фибрина (Зербино Д.Д., Лукаевич Л.Л., 1984). Гистологическая проводка материала осуществлялась стандартным методом. Для заливки использовали парафины с низкими температурами плавления (53–55°C). Готовые парафиновые срезы были толщиной 3–5 мкм. Препараты описывались под увеличением  $\times 80$  и  $\times 320$ .

### Дискуссия

Полученные клинические данные (n=512) свидетельствовали, что у больных до III стадии РМЖ симптомы, связанные с геморрагиями, отмечались редко – у 3 (0,6% от общего числа поступивших) женщин, а при IV стадии их количество увеличилось до 15 (2,9% от общего числа поступивших). То есть, число данных симптомов увеличивалось по мере запущенности новообразования.

Данные, полученные при анализе коагулограмм, представлены в таблице. Из нее следует, что число тромбоци-

тов в группе сравнения и при 1-й и 2-й стадиях РМЖ сначала, хотя и недостоверно, но повышалось с  $286 \pm 21$  (группа сравнения) до  $309 \pm 19$  (стадия IIВ РМЖ). Но затем стало снижаться, составляя при III стадии  $227 \pm 20$ , а при IV стадии – до  $180 \pm 32$ . То есть, начиная со стадии метастазирования, у таких женщин быстро развивалась тромбоцитопения. Отметим, что именно в этих группах данные были статистически достоверны. Показатель АЧТВ не изменялся у больных I, IIА, IIВ стадий. Достоверное укорочение АЧТВ по сравнению с группой сравнения отмечено при раке III и IV стадий.

Протромбиновое время не изменялось при I, IIА, IIВ, тогда как при III и IV стадиях этот показатель достоверно укорачивался. ТВ достоверно укорачивалось при IIВ и III стадиях рака, не изменяясь при I, IIА и IV стадиях. Содержание фибриногена повышалось у больных со IIА и III стадиями, снижаясь до нормальных цифр в IV стадию заболевания. Содержание РФМК в плазме крови больных I и IIА стадий было нормальным, а у больных IIВ, III и IV стадий заметно возрастало.

Полученные данные представлены на диаграмме (рис. 1). При I стадии РМЖ существенных изменений гемокоагуляции нет. Не отмечено достоверной разницы в активности плазменного гемостаза по данным АЧТВ, ПВ, ТВ и содержания фибриногена в крови во всех группах. Количество РФМК, как показателя тромбинемии, и усиления фибринолиза оставалось измененным.

При IIА и IIВ стадиях укорачивалось АЧТВ и нарастало содержание фибриногена в крови, то есть начиналась активация плазменного гемостаза, но эти изменения носят компенсированный характер, о чем свидетельствуют достоверно не изменяющиеся показатели ПВ и ТВ. Усиления фибринолиза также не отмечено: об этом говорит отсутствие изменений числа РФМК в крови.

У больных с выраженными неопластическими процессами в молочной железе (в III–IV стадиях) уровень фибриногена падает, появляются в избыточном количестве РФМК и укорачивается ПВ и ТВ. Укорочение ТВ свидетельствует об активации внешнего механизма свертывания крови как проявление ДВС-синдрома, а укорочение ТВ на фоне относительно нормального содержания фибриногена в крови подтверждает возникновение и развитие скрытого ДВС-синдрома.

Таким образом, по мере прогрессирования рака формируются тромбоцитопения и условия для развития скрытого ДВС-синдрома. Острых его проявлений не обнаружено, но очевидно, что это уже может являться серьезным фактором риска послеоперационных осложнений.

### ТАБЛИЦА.

Показатели системы гемостаза в зависимости от стадии (n=512)

Показатели	Группа сравнения (n=150)	I стадия (n=33)	IIА стадия (n=35)	IIВ стадия (n=68)	III стадия (n=50)	IV стадия (n=45)
тромбоциты	$286 \pm 21$	$290 \pm 23^*$	$301 \pm 14^*$	$309 \pm 19^{**}$	$227 \pm 20^{**}$	$180 \pm 32^{**}$
АЧТВ	$29 \pm 3,0$	$33 \pm 2,8^*$	$27 \pm 2,8^*$	$25 \pm 2,5^*$	$23 \pm 1,9^{**}$	$22 \pm 2,1^{**}$
ПВ	$20 \pm 1,8$	$23 \pm 2,7^*$	$22 \pm 2,5^*$	$19 \pm 3,0^*$	$15 \pm 2,5^{**}$	$16 \pm 1,9^{**}$
ТВ	$20 \pm 1,9$	$18 \pm 0,6^*$	$21 \pm 0,9^*$	$15 \pm 0,7^{**}$	$16 \pm 1,0^{**}$	$18 \pm 0,8^*$
Фибриноген	$3,0 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2^*$	$3,3 \pm 0,6^*$	$3,9 \pm 0,5^{**}$	$2,3 \pm 0,6^{**}$	$2,2 \pm 0,3^{**}$
РФМК	$3 \pm 1,0$	$4 \pm 0,5^*$	$4 \pm 0,7^*$	$6 \pm 0,7^*$	$10 \pm 1,1^*$	$14 \pm 2,4^*$

Примечание: \* –  $>0,05$ , \*\* –  $<0,05$ .

В 1982 году Д.Д. Зербино, Л.Л. Лукасевич [15] описывали фибриновые, тромбоцитарные, эритроцитарные, глобулярные и лейкоцитарные тромбы при раке, подчеркивая, что классические тромбы, обнаруживаемые в крупных сосудах, для ДВС-синдрома не характерны. Н.Ф. Каньшина (1983) [16], Д.Д. Зербино, Л.Л. Лукасевич (1989) [17] считали, что в морфологии принято говорить о ДВС-синдроме только в том случае, если в сосудах микроциркуляторного русла обнаруживаются фибриновые тромбы, причем, если они локализируются в 1–2 органах. Такое тромбообразование они называли локальным (локальное внутрисосудистое свертывание). Только при наличии таких тромбов в трех органах и более внутрисосудистое свертывание обозначается ими как диссеминированное (диссеминированное внутрисосудистое свертывание).

Тем не менее, в онкохирургии бытует мнение, что все местные послеоперационные осложнения геморрагического характера связаны с запущенностью опухоли и возникают в результате развившегося на фоне рака ДВС-синдрома. Поэтому во время операции помимо определения гистологической формы опухоли исследовались ткани в 1 см от нее. В гистологических препаратах независимо от стадии РМЖ было выявлено множество разного калибра опустошенных сосудов с расширенными просветами и единичными эритроцитами. При метастазирова-

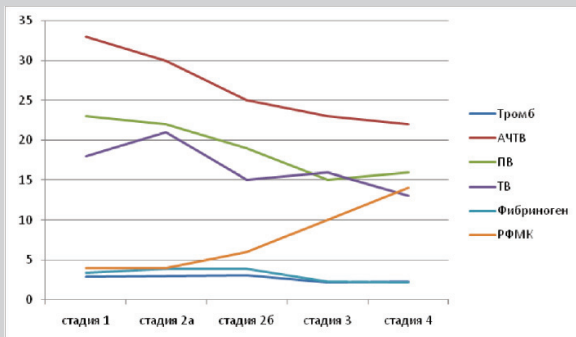
нии в лимфатических и кровеносных сосудах найдены эмболы, но только – опухоли. Признаки ДВС-синдрома (специфические тромбы) на фоне выраженного сладж-феномена в исследуемом материале не встречались. Полученные данные представлены на рисунках 1, 2 и 3.

В таких случаях в просвете сосудов располагаются только единичные эритроциты, окрашенные в разные цвета: желтый, красный, голубой. Фибриновых свертков нет.

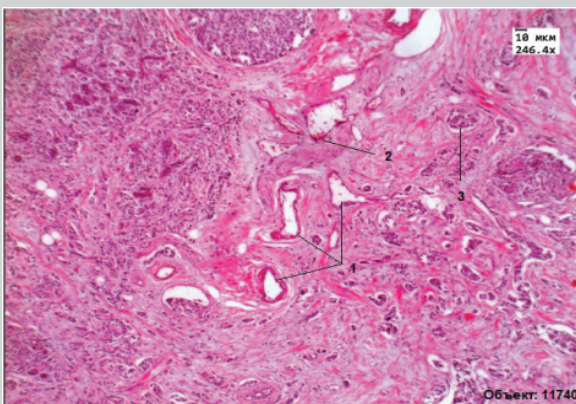
На рисунках 2 и 3 представлен гистологический препарат № 11740. В фиброзной строме инфильтративной опухоли выявлено множество сосудов мелкого калибра с расширенным просветом. В отдельных тонкостенных сосудах видны единичные эритроциты, конгломераты из эритроцитов (сладж-феномен). Некоторые сосуды пустые. Множество эмболов опухоли находится в лимфатических сосудах. Сладж-феномен выявлен у 3 (11,1%) таких больных: со IIВ стадией у 1 (3,7%) больной и с III стадией у 2 (7,4%) больных.

На рисунке 4 представлен гистологический препарат № 10789. В неравномерно утолщенной фиброзной псевдокапсуле опухоли и окружающей жировой клетчатке имеется множество сосудов разного калибра.

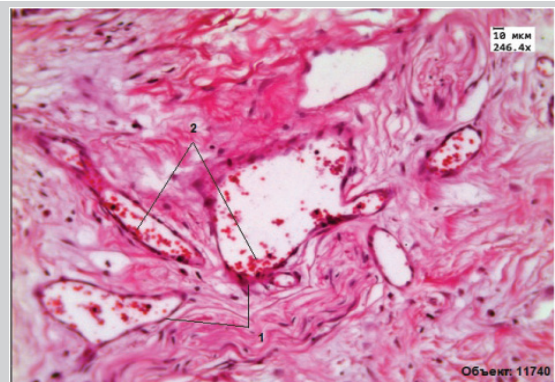
В некоторых содержатся конгломераты из эритроцитов – сладж-феномен. Другие сосуды пустые. В окружающей жировой клетчатке расположен тонкостенный сосуд



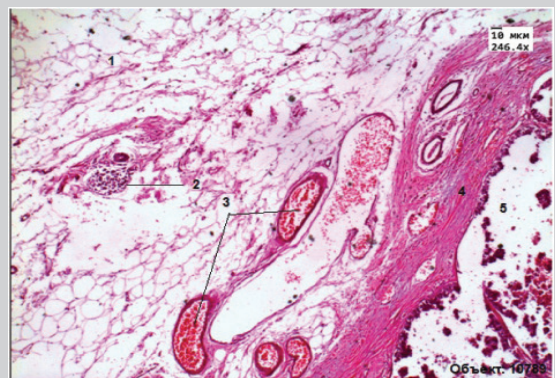
**РИС. 1.**  
Изменения показателей гемостаза в зависимости от стадии заболевания.



**РИС. 2.**  
Гистологический препарат при IIВ стадии РМЖ.  
Примечание: 1. Опустошенные сосуды разного калибра. 2. Конгломераты из эритроцитов (сладж-феномен). 3. Эмбол злокачественной опухоли.



**РИС. 3.**  
Гистологический препарат при IIВ стадии РМЖ.  
Примечание: 1. Тонкостенные сосуды с аневризматическим расширением. 2. Сладж-феномен.



**РИС. 4.**  
Гистологический препарат при III стадии РМЖ.  
Примечание: 1. Жировая ткань. 2. Эмбол опухоли. 3. Сладж-феномен. 4. Фиброзная псевдокапсула опухоли. 5. Опухолевая ткань.

неправильной формы с аневризматическим расширением. В нем отмечается эмбол опухоли в лимфатическом сосуде.

Следует отметить, что именно у всех этих пациенток еще выявлены такие сопутствующие заболевания, как ишемическая болезнь сердца; атеросклеротический кардиосклероз; атеросклероз аорты, коронарных и мозговых сосудов, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, что всегда способствует тромбофилии, но морфологически она не была обнаружена.

Наше мнение совпадает с мнением И.В. Рогановой (2011) [18], которая писала, что сладж-феномен характеризуется адгезией, агрегацией и агглютинацией форменных элементов крови, что обуславливает ее сепарацию на конгломераты из эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и плазму, но это не характерно для ДВС-синдрома.

#### Выводы

**1.** Клинические проявления геморрагического синдрома при РМЖ встречаются нечасто – у 3,5% от общего числа прооперированных. Однако при присоединении метастазирования, начиная с III стадии, развиваются субклинические его признаки: тромбоцитопения и скрытые проявления ДВС-синдрома в коагулограмме, не имеющие клинической манифестации.

**2.** Полученные морфологические данные свидетельствуют о том, гистологического подтверждения признаков ДВС-синдрома у больных РМЖ любых стадий около опухоли не выявлено, что указывает на обратимость процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

**1.** Кадагидзе З.Г., Короткова О.В., Блиндарь В.Н. Перспективы использования иммуномодуляторов в онкологии. Мед. кафедра. 2005. № 5. С. 68-72.  
*Kadagidze Z.G., Korotkova O.V., Blindar' V.N. Perspektivy ispol'zovaniya immunomoduljatorov v onkologii. Med. kafedra. 2005. № 5. S. 68-72.*

**2.** Сисакян В.Г., Бабаянц Е.В., Красильников С.Э. и др. Изменение регионарных лимфатических узлов при раке эндометрия на фоне лечения цитостатиками или лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2008. № 1. С. 120-121.  
*Sisakjan V.G., Babajanc E.V., Krasil'nikov S.E. i dr. Izmenenie regionalnyh limfaticeskikh uzlov pri rake jendometrija na fone lechenija citostatikami ili lučevoj terapii. Sibirskij onkologičeskij žurnal. 2008. № 1. S. 120-121.*

**3.** Тер-Ованесов М.Д., Маджуга А.В. Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике. Практическая онкология. 2001. № 1 (5). С. 25-32.  
*Ter-Ovanesov M.D., Madzhuga A.V. Trombotičeskie oslozhnenija v onkologii: opyt, realizovannyj na praktike. Praktičeskaja onkologija. 2001. № 1 (5). S. 25-32.*

**4.** Lee A.Y., Levine M.N. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 117-121.

**5.** Vletterie M., Desar I.M., van Herpen C.M., Tol J. Fatal microscopic pulmonary tumour embolisms in patients with breast cancer: necessary knowledge for future medical practice. *Neth J. Med*. 2014. Vol. 72(1). P. 28-31.

**6.** Andtbacka R.H., Babiera G., Singletary S.E., Hunt K.K., Meric-Bernstam F. et al. Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways. *Ann Surg*. 2006. Vol. 243. P. 96-101.

**7.** Clahsen P.C., van de Velde C.J., Julien J.P., Floiras J.L., Mignolet F.Y. Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J. Clin. Oncol*. 1994. Vol. 12 (6). P. 1266-1271.

**8.** Toth B., Liebhardt S., Steinig K., Ditsch N., Rank A. et al. Platelet-derived microparticles and coagulation activation in breast cancer patients. *Thromb. Haemost*. 2008. Vol. 100 (4). P. 663-672.

**9.** Bery-Lang M.A., Aslan J.E., Tormoen G.W., Patel I.A., Bock P.E. et al. Promotion of experimental thrombus formation by the procoagulant activity of breast cancer cells. *Physical biology*. 2011. № 8 (1). doi:10.1088/1478-3975/8/1/015014

**10.** Medioni J., Guastalla J.P., Drouet L. Thrombosis and breast cancer: incidence, risk factors, physiopathology and treatment. *Bull. Cancer*. 2012. Vol. 99 (2). P. 199-210.

**11.** Kyriazi V. Breast Cancer as an Acquired Thrombophilic State. *J. Breast Cancer*. 2012. Vol. 15 (2). P. 148-156.

**12.** Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J. Thromb. Haemost*. 2013. Vol. 11. P. 223-233.

**13.** Pasquini E., Gianni L., Aitini E., Nicolini M., Fattori P.P. et al. Acute disseminated intravascular coagulation syndrome in cancer patients. *Oncology*. 1995. Vol. 52 (6). P. 505-508.

**14.** Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P., Hanrahan L.R., Sigounas G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb. Haemost*. 2001. Vol. 86 (3). P. 828-833.

**15.** Зербино Д.Д., Лукаевич Л.Л. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Арх. патол*. 1982. № 4. С. 29-39.  
*Zerbino D.D., Lukasevich L.L. Sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi. Arh. patol. 1982. № 4. S. 29-39.*

**16.** Каньшина Н.Ф. Органопатология бактериального шока. *Арх. патол*. 1983 (6). № 12. С. 20-27.  
*Kan'shina N.F. Organopatologija bakterial'nogo shoka. Arh. patol. 1983 (6). № 12. S. 20-27.*

**17.** Зербино Д.Д., Лукаевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: Факты и концепции. М.: Медицина, 1989. 256 с.  
*Zerbino D.D., Lukasevich L.L. Disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertyvanie krovi: Fakty i koncepcii. M.: Medicina, 1989. 256 s.*

**18.** Роганова И.В. Патогенетическая значимость сладж-феномена и синдрома микротромбообразования при гриппе у пациентов молодого возраста. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011. № 2 (18). С. 48-54.  
*Roganova I.V. Patogenetičeskaja znachimost' sladzh-fenomena i sindroma mikrotromboobrazovaniya pri grippe u pacientov molodogo vozrasta. Izvestija vysshih učebyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. 2011. № 2 (18). S. 48-54.*