

УДК 616-006.85-08-059-053.2: 616-08-07

## МОНИТОРИНГ ПЛАЗМИНОГЕНА И ПЛАЗМИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕФРОБЛАСТОМ У ДЕТЕЙ

**Франциянц Е.М., Максимова Н.А., Козель Ю.Ю., Ильченко М.Г., Козлова Л.С.**  
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,  
Ростов-на-Дону, e-mail: rnoi@list.ru

До начала лечения детей с нефробластомами выявлен информативный показатель эффективности химиотерапии, представляющий собой отношение содержания плазминогена к активности плазмина в плазме крови. Установлено, что увеличение коэффициента «плазминоген/плазмин» до нормы и выше является благоприятным прогностическим признаком. Ранее он уже применялся для контроля эффективности лечения детей с нейробластомами. Расширение области его применения может быть полезно для использования в детских онкологических учреждениях.

**Ключевые слова:** нефробластома, плазминоген, контроль лечения.

## MONITORING PLASMINOGEN AND PLASMIN IN PLASMA OF CHILDREN WITH NEPHROBLASTOMA DURING TREATMENT

**Frantsiyants E.M., Maksimova N.A., Kozel Y.Y., Ilchenko M.G., Kozlova L.S.**  
FGBI «Rostov Research Institute of Oncology» the Ministry of Health of Russia,  
Rostov-on-Don, e-mail: rnoi@list.ru

Important indicator of the effectiveness of chemotherapy (ratio of the content of plasminogen to plasmin activity in plasma) was identified in children with nephroblastoma before treatment. We found out, that increasing the ratio «plasminogen / plasmin» above the norm is a favorable prognostic factor. It had previously been used to monitor the effectiveness of treatment of children with neuroblastoma. Expanding the area of its application may be useful for application in pediatric cancer institutions. Monitoring plasminogen and plasmin in plasma of children with nephroblastoma during treatment.

**Keywords:** nephroblastoma, plasminogen, treatment monitoring.

### Введение

Многие исследователи считают показатели системы фибринолиза в опухолевом материале и крови больных биологически значимыми факторами прогноза, независимыми от гистологического типа опухоли и её размера, при различных злокачественных новообразованиях: злокачественных глиомах, раке молочной железы, матки, яичников, желудка, прямой кишки, мочевого пузыря [1,2,3,4]. Система фибринолиза не только обеспечивает удаление фибрина из кровотока и межорганных пространств, но и выполняет важную роль в других биологических процессах: овуляция, эмбриогенез, пролиферация интимы, ремоделирование сосудов, ангиогенез в норме и патологии, образование опухолей, метастазирование и т.д. [5, 6, 1]. В процессах неангиогенеза, как одного из определяющих факторов опухолевой прогрессии, необходимо отметить важность стимуляции и пролиферации эндотелиальных клеток, которая невозможна без предварительного протеолитического расщепления экстрацеллюлярного матрикса. Плазмину в данном случае придается огромное значение в силу его широкой субстратной специфичности и универсальности свойств [7].

Ранее нами установлена четкая корреляция эффективности лечения и показателей соотношения фермента плазмина (П) со своим предшественником плазминогеном (ПГ) в ткани злокачественных новообразований брюшинной локализации у детей (нейро-, нефробластом) [8]. У нас имеется опыт лечения детей с брюшинными нефробластомами под контролем состояния ПГ, П и коэффициента ПГ/П, отражающего баланс между ними. По результатам проделанной работы был разработан «Способ оценки эффективности противоопухолевой терапии при нефробластомах у детей» [9].

Целью настоящего исследования являлось изучение динамики ключевых компонентов фибринолитической системы (ФС) в периферической крови для решения вопроса о возможности использования их в качестве маркеров, отражающих течение злокачественного процесса у детей на фоне проводимой противоопухолевой терапии при нефробластоме.

### Материалы исследования

Исследовали периферическую кровь 25 больных с нефробластомой в динамике проведения комплексного лечения. По стадиям заболевания дети были распределены следующим образом: II стадия заболевания была диагностирована у 2 пациентов (8%), III

стадия заболевания у 9 (36%), IV – у 14 пациентов (56%). Возрастной состав больных, включенных в исследование, колебался от 6 месяцев до 5 лет.

В настоящее время в лечении нефробластомы используется сочетание трех методов: хирургического, лекарственного и лучевого. Выбор нашей тактики лечения зависел от стадии заболевания (SIOP), морфологического варианта опухоли (группа риска), возраста больного ребенка. Предоперационная полихимиотерапия проводилась при II стадии ( $T_1$ - $N_0M_0$ ): винкристин в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно (в/в) струйно, в 1-й и 8-й дни; дактиномицин 1 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, в 1-й день. При III – IV стадиях: винкристин в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup>, в/в струйно, в 1,8,15,22,29,36 дни; дактиномицин – 1,5 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, в 1-й и 22 дни. После завершения курса полихимиотерапии (ПХТ) оценивалась его эффективность (ультразвуковое исследование, компьютерная томография). Если эффект от ПХТ отсутствовал (у 5 детей), то выбирали другую схему (режим В): вепезид – 100 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, с 1 по 5 день. Мы проводили 2 курса ПХТ с интервалом 3 недели. Все дети получали предоперационную ПХТ от 2 до 6 курсов: 2 курса – 15 детей (60%), 4 курса – 5 детей (20%), 5 курсов – 2 (8%), 6 курсов 3 (12%).

Послеоперационная ПХТ проводилась по схеме: винкристин в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup>, в/в струйно, в 1 и 8 дни; дактиномицин – 1 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, в 1 день. При III-IV стадиях: винкристин в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup>, в/в струйно, в 1 день; дактиномицин – 1 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, в 1 день, циклофосфан – 600 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно, в 1 и 2 дни. Общее число послеоперационных курсов ПХТ – 6, интервал между ними – 3 недели. Послеоперационная терапия проводилась у 22 детям. ПХТ 3 детям не проводилась из-за прогрессирования заболевания.

Лучевая терапия проводилась после выполнения нефрэктомии на 10-30 день. Лучевое лечение осуществляется разовыми очаговыми дозами 1,8 Гр, ежедневно, 5 раз в неделю, по 6 фракций, до суммарной дозы 10,8 Гр.

Взятие крови производили у каждого ребенка утром натощак из локтевой вены в количестве 1-1,5 мл перед проведением каждого из запланированных курсов ПХТ, до и после операции, а также перед курсом ЛТ. Содержание плазминогена (ПГ) и активности плазмина (П) определяли в 0,1 мл цитратной плазмы крови классическим казеинолитическим методом Роббинса и Суммария в модификации Т.С. Пасхиной и соавт. (1979). Результаты сравнивали с данными, полученными в цитратной плазме крови контрольной группы 34 практически здоровых детей соответствующих возрастных групп.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 6, достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента.

### Результаты исследования

Установлено, что в плазме крови детей с нефробластомами содержание ПГ было исходно снижено в 3,1 раза, а активность плазмина оказалась резко увеличенной в 10,5 раз, по сравнению с контрольной группой практически здоровых. В связи с резкой активацией плазмина плазмы крови при этих заболеваниях, соотношение ПГ/П снижалось в 30,3 раза, сравнительно со здоровыми детьми.

Проведенное комплексное лечение оказывало неодинаковое действие на заболевших детей. Выраженный клинический эффект наблюдали у 20 человек, 5 оказались резистентными к проводимому лечению. Перед каждым из запланированных курсов ПХТ, ЛТ и хирургическим лечением мы проводили исследование содержания плазминогена и активности плазмина, а также расчет их соотношения в плазме крови каждого ребенка (таблица).

Было замечено, что после каждого курса ПХТ показатель содержания ПГ возрастал, а показатель активности П снижался, при этом коэффициент их соотношения ПГ/П стабильно увеличивался. Такая картина наблюдалась у большинства пролеченных детей (75% от общего числа наблюдений), у остальных 25% положительной динамики определяемых показателей состояния системы фибринолиза не отмечалось.

Лабораторные данные полностью согласовывались с клинической картиной: уже после второго курса ПХТ состояние указанного большинства больных детей было удовлетворительным, самочувствие маленьких пациентов не ухудшалось, размеры опухоли уменьшались, снижалась васкуляризация опухоли. Плановый контроль состояния каждого ребенка проводили через 1 мес. после последнего курса послеопе-

Таблица

Изменения плазминогена, плазмина и их соотношения в плазме крови детей с нефробластомами на этапах комплексного лечения

Показатель	Здоровые дети (n=34)	Больные до лечения (n=25)	Лечение с клиническим эффектом (n=20)	Лечение без клинического эффекта (n=5)
ПГ КЕ/мл	4,6±0,3	1,5±0,1 <sup>1</sup>	3,5±0,2 <sup>1,2</sup>	1,3±0,1 <sup>1,3</sup>
П КЕ/мл	0,38±0,02	4,0±0,2 <sup>1</sup>	0,2±0,01 <sup>1,2</sup>	2,7±0,2 <sup>1,2,3</sup>
Баланс ПГ/П	12,1±0,7	0,4±0,03 <sup>1</sup>	17,4±0,9 <sup>1,2</sup>	0,5±0,04 <sup>1,3</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – достоверно по отношению к группе здоровых детей (p<0,05),

<sup>2</sup> – достоверно по отношению к группе «до лечения» (p<0,05),

<sup>3</sup> – различия достоверны относительно группы «лечение с клиническим эффектом» (p<0,05).

рационной ПХТ. Указанное обследование включало УЗИ, КТ и определение основных показателей состояния системы фибринолиза плазмы крови. При отсутствии ухудшения показателей и удовлетворительном состоянии ребенка лечение считали успешным, однако детей оставляли под длительным наблюдением.

### Обсуждение результатов

В период «до лечения» в плазме крови детей с нефробластомами регистрировалось сниженное количество ПГ (табл. 1). Этот факт рассматривался нами как истощение ФС. В этом случае в крови затруднено образование ангиостатина [6;10], а активность П направляется на непосредственное выполнение его биологических функций. После проведенного нами лечения содержание ПГ в плазме крови детей значительно повышалось, а это может играть важную роль в защитной реакции организма, способствуя выработке ангиостатина и реализации эндогенного сопротивления.

Заслуживает отдельного внимания тот факт, что в ряде случаев (около 30% от всех детей «с клиническим эффектом») после 2 курсов ПХТ содержание ПГ в плазме крови детей превышало норму от 1,5 до нескольких раз без увеличения активности плазмина. Мы считаем возможным рассматривать это как положительный признак, поскольку, кроме восстановления физиологического баланса ПГ/П, в плазме крови этих детей появлялась возможность выработки ангиостатина, ведь при опухолевом процессе ранее отмечалось повышение концентрации урокиназного активатора ПГ [6, 11, 1, 12].

Таким образом, изучение признанных интегральных маркеров, характеризующих биологические свойства опухоли, в данном случае плазминогена и плазмина, дает возможность индивидуально оценить чувствительность или резистентность злокачественной опухоли больных к конкретным схемам ПХТ.

### Выводы

1. Применяемый способ лечения способствовал восстановлению физиологического баланса ПГ/П и активизации эндогенной защиты.

2. Использованный нами метод учета функций системы ПГ/П в плазме крови больных упрощает контроль эффективности лечения детей с нефробластомами и мо-

жет применяться в клиниках онкологического профиля.

### Список литературы

1. Герштейн Е.С. Система активации плазминогена как показатель метастатической активности опухолей и потенциальная мишень противоопухолевой терапии. Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. – М., 2009. <http://www.nedug.ru/lib/lit/hemat/02jun/hemat72/hemat.htm>
2. Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Логвиненко А.А., Григоров С.В., Емшанов А.В. Активность кининовой и фибринолитической систем ликвора в динамике локальной аутоплазмохимиотерапии. В кн. Рецидивная болезнь в плане оценки прогноза и выбора адекватного лечения / под ред. Ю.С. Сидоренко. – М., 2010. – С.572-580.
3. Верескунова М.И. Эндокринно-метаболические механизмы развития гиперпластических процессов органов женской репродуктивной системы в пери- и постменопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2011. – С. 23.
4. Козлова Л.С., Франциянц Е.М., Горбунова Т.А. Плазмин, плазминоген и ингибиторы в ткани злокачественной опухоли мозга и ликворе: материалы XVI Российского онкологического конгресса (М., 13-15 ноября) // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, №2, – С.159.
5. Андреев Г.В., Полянцева Л.Р., Подорожская Л.В., Бумблите И.Д. Урокиназа как активатор плазминогена крови и мочи при хроническом гломерулонефрите и амилоидозе // Вестник РАМН. – 1999. – №2. – С. 58-61.
6. Парфенова Е.В., Плеханова О.С., Ткачук В.А. Система активаторов плазминогена в ремоделировании сосудов и ангиогенезе. Обзор. Биохимия. – 2002. – Том 67. Вып. 1. – С. 139-156.
7. Moreel M., Leroy A. Clinical, cellular and molecular aspects of cancer invasion // *Physiol. Rev.* – 2003. – Vol. 83. – P. 337-376.
8. Ильченко М.Г. Изучение ангиоархитектоники и системы плазмин-плазминоген при забрюшинных опухолях у детей под влиянием аутогемохимиотерапии: дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2010. – С. 148.
9. Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М., Максимова Н.А., Ильченко М.Г., Кошелева О.Н., Нестерова Ю.А. Патент на изобретение № 2417758 «Способ оценки эффективности противоопухолевой терапии при нефробластомах у детей». 2011.
10. Nyberg P., Xie L., Kalluri R. Endogenous inhibitors of angiogenesis // *Cancer Res.* – 2005. – № 5. – P. 3967-3979.
11. Огнерубов Н.А., Кушлинский Н.Е., Казьмин А.И. Система активации плазминогена при раке желудка. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 2004. – С. 96.
12. McIntyre J. Oliver, Matrisian Lynn M. Molecular imaging of proteolytic activity in cancer. *J. Cell. Biochem.* – 2003. – V.6. – P. 1081-1087.