

Л.В. Білогурова,  
С.М. Пушкар

Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва  
АМН України,  
м. Харків

## Стан коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на рак грудної залози при застосуванні двох схем комбінованого протипухлинного лікування

The state of hemostasis system coagulation link in breast cancer at application of two protocols of multimodality treatment

**Цель работы:** Изучение характера изменений коагуляционного звена системы гемостаза у больных раком грудной железы (РГЖ) в зависимости от применения двух схем комбинированного лечения.

**Материалы и методы:** Обследовано 48 женщин, больных РГЖ, в возрасте 38–65 лет, которые были разделены на 2 группы в зависимости от применяемых схем комбинированного лечения. Исследования проводились до его начала, по окончании курса предоперационной лучевой терапии (ЛТ), после проведения радикальной мастэктомии, а также по завершении курса послеоперационной ЛТ.

Состояние системы гемостаза изучали с помощью электрокоагулографии с учетом важнейших структурно-хронометрических параметров электрокоагулограммы. Суммарную фибринолитическую активность крови и наличие процессов паракоагуляции определяли биохимическими методами.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica».

**Результаты:** Анализ полученных данных показал, что до начала проведения комбинированного противопухолевого лечения практически у всех пациенток наблюдались выраженные нарушения системы гемостаза. У 68,75 % больных имели место явления гиперкоагуляции, выражающиеся в сокращении времени формирования фибриновых сгустков почти в 2 раза, с высокой частотой встречаемости (до 77,8 %) растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), что свидетельствует о наличии процессов паракоагуляции и угрозе возникновения ДВС-синдрома. У остальных до начала лечения наблюдалась гипокоагуляция на фоне повышенной фибринолитической активности при достаточно высокой (до 42,8 %) частоте встречаемости РФМК. Проведение предоперационной ЛТ способствовало нормализации коагуляционного гемостаза как у больных с повышенным, так и с пониженным гемостатическим потенциалом. Однако признаки развития ДВС-синдрома сохранялись. Радикальная мастэктомия, проведенная в 1-й группе больных, не вносила существенных изменений в состояние системы гемостаза. Во 2-й группе радикальное удаление злокачественной опухоли не оказывало влияния на начальную гиперкоагуляционную направленность гемостатического потенциала крови. Второй курс ЛТ, проведенный у больных 1-й группы, способствовал дальнейшей нормализации коагуляционного звена системы гемостаза. Уменьшение степени гиперкоагуляции наблюдали после курса послеоперационной ЛТ и у больных 2-й группы, однако РФМК и продукты деградации фибрина продолжали встречаться в крови пациенток обеих групп.

**Выводы:** Сравнение двух различных схем комбинированного лечения показало, что схема, включающая пред- и послеоперационную ЛТ, оказывает больший положительный эффект на состояние системы гемостаза; однако при проведении обеих схем весь период наблюдений сохраняются условия для развития тромбозоболоческих осложнений, что требует применения корректирующей терапии, включающей лекарственные средства, направленные на предупреждение и восстановление нарушений в коагуляционном и в сосудисто-тромбоцитарном звеньях системы гемостаза.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, коагуляционный гемостаз, фибринолитическая активность, гиперкоагуляция, гипокоагуляция, ДВС-синдром, пред- и послеоперационная лучевая терапия.

**Objective:** To study the character of the changes in hemostasis system coagulation link in patients with breast cancer (BC) depending on application of two protocols of multimodality treatment.

**Material and Methods:** The study involved 48 women with BC aged 38-65, who were divided into two groups depending on the used protocols of multimodality treatment. The study was performed before, at the end of radiation therapy, after radical mastectomy as well as after the course of post-operative radiation therapy.

The state of hemostasis system was studied using electrocoagulography with the consideration of most important structural chronometric parameters of electrocoagulogram. Total fibrinolytic activity of the blood and presence of paracoagulation processes were determined using biochemical methods.

Statistical processing of the findings was done using Statistica software.

**Results:** The analysis of the obtained findings showed that before the multimodality antitumor treatment all patients had marked disorders in hemostasis system. In 68.75% of the patients, hypercoagulation phenomena were present, they consisted in 2-fold reduction of the time of fibrin clot formation, high frequency of soluble fibrin-monomer complexes (SFMC), 77.8%, which suggested presence of paracoagulation and danger of DIC syndrome. In the rest, hypocoagulation against a background of increased fibrinolytic activity at high (up to 42.8%) occurrence of SFMC was noted. Preoperative RT promoted normalization of coagulation homeostasis both in patients with increased and decreased hemostatic potential. But the signs of DIC syndrome development persisted. Radical mastectomy in group 1 did not produce any considerable changes in the state of homeostasis system. In group 2 radical removal of the tumor did not influence the initial hypercoagulation tendency of hemostatic potential of the blood. Second RT course in group 1 promoted further normalizing of coagulation link in homeostasis system. Reduction of hypercoagulation degree was observed after post-operative RT in group 2 but SFMC and fibrin degradation products (FDP) were detected in the blood of the patients of the both groups.

**Conclusion:** The obtained findings suggest that the protocol including pre- and post-operative RT produces more positive effect on the state of homeostasis system. But the conditions for thromboembolytic complication persist during the whole period, which requires correcting therapy with the drugs preventing and restoring coagulation and vascular-thrombocyte links disorders.

**Key words:** breast cancer, coagulation hemostasis, fibrinolytic activity, hypercoagulation, hypocoagulation, DIC syndrome, pre- and post-operative radiation therapy.

Рак грудної залози (РГЗ) у розвинених країнах світу — одне з найпоширеніших онкологічних захворювань. В Україні щороку захворює майже 14 тис. жінок, це складає 50 випадків на 100 тис. населення. До того ж у подальшому прогнозується збільшення кількості хворих. Аналіз епідеміологічної ситуації чітко вказує, що тенденція зростання частоти цієї недуги у нашій країні відповідає європейським та американським показникам [1–3].

Високий рівень захворювань на РГЗ, численність пацієнток із задованими стадіями, не завжди задовільні результати лікування потребують пошуку нових способів та оптимізації стандартних методів і схем комбінованої протипухлинної терапії.

Дані літератури, а також наші власні попередні дослідження свідчать про глибокі розлади в системі гемостазу у хворих на РГЗ, що виявляються у вигляді розбалансування функціонування основних ланок системи згортання крові (зсуви коагуляційного потенціалу у бік гіпер- або гіпокоагуляції) з ознаками наявності ДВЗ-синдрому [4–7].

Тому метою даної роботи стало вивчення характеру змін у системі гемостазу у хворих на РГЗ залежно від застосування двох різних схем комбінованого лікування.

## Методика дослідження

Обстежували 48 жінок віком 38–65 років з гістологічно підтвердженим діагнозом РГЗ I–II стадії.

Хворих було розподілено на 2 групи згідно зі схемою застосування комбінованої терапії.

Променеву терапію (ПТ) у 1-й групі пацієнтів (T1–3N0–1M0, 30 осіб) використовували як компонент комбінованого лікування в перед- і післяопераційному періоді. До операції проводили опромінювання ураженої грудної залози в режимі 5 Гр × 5 фракцій (СОД 25 Гр) на тиждень чи 6 Гр × 4 (СОД 24 Гр) на тиждень, а також аксиллярної ділянки з боку ураження — 4 Гр × 5 (СОД 20 Гр) чи відповідно — 5 Гр × 4 фракції (СОД 20 Гр). Через 2–2,5 тижня після операції починали опромінювання над- та підключичних і парастернальних зон на боці ураження по 2 Гр × 5 фракцій на тиждень (СОД 40–45 Гр).

Хворим, які склали 2-гу групу (T1N0–1M0, 18 осіб), не призначали передопераційну ПТ, вони були прооперовані, а потім отримували ПТ (СОД 45 Гр).

Пацієнткам обох груп провели радикальну мастектомію за Пейті. За допомогою електрокоагулографії (електрокоагулограф НЗЗЗ) у них визначали стан коагуляційної ланки системи гемостазу з урахуванням найважливіших структурно-хронометричних параметрів ( $T_1$ ,  $T$ ,  $A_o$ ), які відбивали тривалість усіх трьох фаз згортання крові — утворення активного тромбіну і повноцінного фібрину (показники  $T_1$  і  $T$ ) та щільність фібринових згустків (показник  $A_o$ ). Про стан фібринолізу судили з рівня сумарної фібринолітичної активності крові,

що відбиває процеси ферментативного і неферментативного лізису згустків [8]. Наявність процесів паракоагуляції виявляли за допомогою етанолового і протамінсульфатного тестів, які демонструють присутність у крові хворих розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та продуктів деградації фібрину (ПДФ) [9].

Лабораторні дослідження системи гемостазу хворі проходили відразу після постановки діагнозу до початку лікування; після закінчення курсу передопераційної ПТ; після оперативного втручання перед початком курсу передопераційної ПТ і наприкінці курсу лікування. Кров для дослідження забирали з ліктьової вени після 12-годинного голодування.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica, аналіз альтернативних ознак — за Г.Ф. Лакінім [10].

## Результати та їх обговорення

При проведенні статистичної обробки даних використовували метод кластерного аналізу. Кластеризацію проводили на основі 4 найінформативніших показників. Три з них визначалися згідно із записом електрокоагулограми і відбивали хронометричні параметри тривалості усіх трьох фаз згортання крові: показники  $T_1$  і  $T$  — утворення активного тромбіну і повноцінного фібрину,  $A_o$  — щільність фібринових згортків, а СФА — сумарну фібринолітичну активність крові.

Показники, що свідчили про вихідний стан коагуляційного гемостазу у досліджених груп хворих, наведені у табл. 1.

Як з неї видно, у всіх пацієнтів до початку комбінованого лікування спостерігалися досить виражені зміни в системі гемостазу порівняно з донорською групою (контроль).

Для показників хворих 1-ї групи найбільш адекватним виявився розподіл на 3 кластери. На користь такого розбивання свідчать достатньо великі міжкластерні відстані та можливість однозначного медичного тлумачення отриманих результатів.

Крім цього, розбивання виявляє стійкість при зміні обсягу аналізованої вибірки.

Перший кластер включав 15 хворих. Для них був характерним зсув коагуляційного потенціалу крові у бік гіперкоагуляції, на що вказувало вірогідне зниження показника  $T_1$  на 44 % відносно норми. Показник  $T$  знижувався меншою мірою — на 11 %. Це відбивало скорочення тривалості усіх трьох фаз згортання крові, причому спостерігалася деяка компенсація цього стану у вигляді підвищення на 25 % сумарної фібринолітичної активності. Згортки фібрину відрізнялися підвищеною «пух-

кістю» (показник  $A_0$  перевищував норму в середньому втричі). Крім того, в крові пацієнтів даного кластера зустрічалися розчинні фібрин-мономерні комплекси та продукти деградації фібрину у 67 і 27 % випадків відповідно.

У хворих, що увійшли до другого (7 осіб) та третього (8 осіб) кластерів, на даному етапі досліджень спостерігалася зміна показників, яка відбивала зсув коагуляційного потенціалу крові у бік гіпокоагуляції, більш виражений у другому кластері. Так, показники  $T_1$  і  $T$  перевищували норму у середньому вдвічі, а показник  $A_0$  — майже у 8 разів. При цьому сумарна фібринолітична активність крові була підвищеною у другому кластері в середньому на 53 %. У третьому кластері значення показника СФА залишалися на рівні умовної норми. Частість зустрічальності РФМК і ПДФ складала 42,8 % у другому кластері та 25 % у третьому.

У хворих, що увійшли до 2-ї групи, пацієнти якої отримували тільки післяопераційне

опромінювання (18 осіб), спостерігалися зміни показників згортальної системи крові, які свідчили про виражену гіперкоагуляційну спрямованість цих змін. Показники  $T_1$  і  $T$  були нижчими за норму на 40 і 23 % відповідно, а показник  $A_0$  — вищим за норму майже в 4 рази, що свідчило про нестабільність згортків фібрину, які утворювались. При цьому показник сумарної фібринолітичної активності мав тенденцію до зростання (вище рівня нормальних значень на 15 %). Частість зустрічальності РФМК і ПДФ у цій групі була 77,8 і 38,9 % відповідно.

Після проведення курсу передопераційної ПТ були проаналізовані аналогічні дані тих же хворих у розрізі кластерів першого етапу (табл. 2). Променева терапія вплинула на стан згортальної системи крові хворих як з гіпер-, так і з гіпокоагуляційною спрямованістю.

Так, у першому кластері, що охоплює осіб, які характеризувалися на першому етапі дослі-

Таблиця 1

Вихідні показники гемостазу в групах хворих з раком грудної залози  
Initial values of hemostasis in patients with breast cancer

Описова статистика	Показник					
	$T_1$ , хв	$T$ , хв	$A_0$ , умов. од.	СФА, умов. од.	Тест, частість зустрічальності, %	
					етаноловий	протамінсульфатний
Група 1 (з перед- та післяопераційною ПТ)						
1-й кластер (n = 15)						
Середнє вибіркове	2,18*	4,23	0,35	36,90	66,7 ± 12,0*	26,7 ± 11,4
Стандартне відхилення	0,98	1,12	0,18	8,96	—	—
Медіана	2,34	4,18	0,28	34,57	—	—
2-й кластер (n = 7)						
Середнє вибіркове	8,27*	9,22*	0,85*	43,16	42,9 ± 18,7*	28,6 ± 17,1
Стандартне відхилення	1,22	0,89	0,15	9,06	—	—
Медіана	8,67	8,49	0,94	38,41	—	—
3-й кластер (n = 8)						
Середнє вибіркове	10,06*	5,71	0,12	30,16	37,5 ± 17,1*	12,5 ± 11,7
Стандартне відхилення	2,13	1,42	0,07	7,59	—	—
Медіана	10,3	4,83	0,10	30,12	—	—
Група 2 (з післяопераційною ПТ, n = 18)						
Середнє вибіркове	3,03	3,77	0,37*	31,61	77,9 ± 9,8*	38,9 ± 11,5*
Стандартне відхилення	1,72	1,92	0,12	6,09	—	—
Медіана	3,00	3,67	0,29	31,67	—	—
Контрольна група (n = 15)						
Середнє вибіркове	4,18	4,81	0,10	27,63	0	0
Стандартне відхилення	0,35	0,44	0,008	0,69	—	—
Медіана	4,14	4,69	0,10	27,52	—	—

Примітка. Тут і далі \* — різниця вірогідна відносно контрольної групи.

джені вираженими гіперкоагуляційними зрушеннями в системі згортання крові, після проведення передопераційної ПТ розвивалися процеси гіпокоагуляції. Спостерігалось зростання показника  $T_1$ , що відбиває тривалість I і II фаз згортання крові, який до променевого лікування був нижче від норми в середньому на 44 %, а після ПТ перевищував рівень нормальних значень у середньому на 33 %. Показник  $T$  також у середньому перевищував норму на 25 %, що свідчило про сповільнення утворення фібрину. У середньому показник  $A_0$  був більше норми в 4 рази, що свідчить у цілому про значне зменшення щільності згустка. Після ПТ у хворих цього кластера підвищувалася сумарна фібринолітична активність крові (на 36,5 % вище рівня норми, що майже на 12 % більше за вихідний рівень). У даному кластері знизилася частість зустрічальності РФМК і ПДФ (до 30,0 і 20,0 % проти 67 і 27 % відповідно).

У другому кластері після ПТ зберігалася вихідна гіпокоагуляційна спрямованість змін згортальної системи крові, але з ознаками деякої нормалізації. Хоча показник  $T_1$  і залишався підвищеним, але після проведення ПТ утворення активного тромбіну сповільнювалось не на 92 %, як на першому етапі досліджень,

а на 47 %. Скорочувався і час утворення фібрину (зменшення показника  $T$ ), він перевищував норму в середньому на 25 % (на першому етапі — на 100 %). Показник  $A_0$  залишався високим, перевищуючи нормальні значення майже у 8 разів, що відбивало надмірну пухкість згортків фібрину. Показник СФА, як і раніше, також залишався підвищеним — на рівні значень першого етапу — він майже вдвічі перевищував рівень нормальних значень. Зберігалася зустрічальність у крові РФМК (33 %).

У хворих третього кластера після передопераційної ПТ зберігалася властива першому етапу гіпокоагуляційна спрямованість змін у системі гемостазу за рахунок уповільнення швидкості утворення тромбіну при нормальних показниках СФА. Щільність згортка знижувалася (показник  $A_0$  зростав у середньому в 5 разів); РФМК зустрічалися в 55 % випадків.

У цілому наведений аналіз змін у системі гемостазу після передопераційного курсу ПТ показав, що у хворих з гіперкоагуляційною спрямованістю згортальної системи крові спостерігалось зниження гіперкоагуляційного потенціалу — подовжувалися фази утворення активного тромбіну і фібрину. Щільність згортків фібрину була зниженою на фоні перевищення

Таблиця 2

Показники гемостазу хворих з РГЗ 1-ї групи (ПТ + О + ПТ) після передопераційної ПТ  
Hemostasis in BC patients of group 1 (RT+S+RT) after pre-operative RT

Описова статистика	Показник					
	$T_1$ , хв	$T$ , хв	$A_0$ , умов. од.	СФА, умов. од.	Тест, частість зустрічальності, %	
					етаноловий	протамінсульфатний
1-й кластер (n = 10)						
Середнє вибіркове	5,58	6,03	0,44*	37,67	30,0 ± 14,5	20,0 ± 12,7
Стандартне відхилення	4,25	4,47	0,07	15,58	—	—
Медіана	4,17	5,92	0,47	33,57	—	—
2-й кластер (n = 3)						
Середнє вибіркове	6,17	6,33	0,81*	53,96	33,3 ± 27,2	0
Стандартне відхилення	1,32	1,67	0,30	24,91	—	—
Медіана	6,67	6,33	1,04	45,45	—	—
3-й кластер (n = 5)						
Середнє вибіркове	7,38	4,28	0,52	26,41	60,0 ± 21,9*	0
Стандартне відхилення	3,33	1,36	0,15	9,18	—	—
Медіана	7,24	4,25	0,61	24,27	—	—
Контрольна група (n = 15)						
Середнє вибіркове	4,18	4,81	0,10	27,63	0	0
Стандартне відхилення	0,35	0,44	0,008	0,69	—	—
Медіана	4,14	4,69	0,10	27,52	—	—

фібринолітичної активності і незначного (на 10–20 %) зниження частоти зустрічальності РФМК і ПДФ.

Вплив іонізуючої радіації на злоякісну пухлину грудної залози у хворих з гіпокоагуляційною спрямованістю (другий кластер) виявлявся зростанням явищ гіперкоагуляції, коли показники, що характеризують час перебігу процесів згортання крові, скорочувалися в середньому вдвічі, при цьому зберігалася висока фібринолітична активність. Ознаки ДВЗ-синдрому — зустрічальність у крові хворих РФМК та ПДФ — зберігалися на досить високому рівні.

У хворих з менш вираженим підвищенням фібринолітичної активності (третій кластер) після ПТ було характерне зниження щільності згортка фібрину, що становило загрозу його подальшого легкого розпаду. При цьому частота зустрічальності РФМК після ПТ зростала з 25 до 65 %.

Таким чином, хворі на РГЗ, які увійшли до 1-ї групи (з передопераційною терапією), мали істотні зрушення в системі гемостазу у вигляді або гіперкоагуляції (50 % випадків), або гіпокоагуляційного стану (50 % випадків). Передопераційна ПТ, спрямована на девіталізацію чи повне знищення онкоклетин, сприяла зниженню негативного впливу злоякісного новоутвору на систему гемостазу — послабленню проявів тих зсувів, які були провідними на початку досліджень у онконосіїв.

Радикальну мастектомію проводили хворим 1-ї групи (30 жінок) після передопераційної ПТ і 18 особам (2-га група) — без попереднього опромінювання. У 1-й групі хворих, що отримали на онкоосередок 25 Гр, радикальна мастектомія сприяла подальшій нормалізації показників гемокоагуляції (табл. 3). В першому кластері гіперкоагуляційний потенціал крові продовжував значно знижуватися. Так, показники  $T_1$  і  $T$  зростали до рівня норми, а значення показників СФА і  $A_0$  залишалися підвищеними, тобто на рівні першого етапу дослідження. Однак високий рівень (56 %) зустрічальності РФМК і ПДФ свідчив про продовження процесів паракоагуляції.

У другому та третьому кластерах цієї групи хворих, які характеризувалися на першому етапі досліджень певною гіпокоагуляцією, після хірургічного видалення пухлини гіпокоагуляційна спрямованість змін згортальної систе-

ми крові пом'якшувалася. Показник  $T_1$ , який характеризує перші фази згортання крові, в обох кластерах перевищував норму на 24–32 %. Показник  $T$  сягав рівня нормальних значень, був на 50 % вище норми СФА. Однак ознаки явищ паракоагуляції зберігалися на тому ж рівні.

Тільки радикальне видалення злоякісної пухлини грудної залози (2-га група хворих) не впливало на зміни у гемокоагуляційному потенціалі крові онконосіїв. Так, гіперкоагуляційна спрямованість змін згортальної системи крові у післяопераційному періоді зберігалася і, на відміну від показників 1-ї групи, навіть проявлялася тенденція до підсилення (показник  $T_1$  складав всього 50 % умовної норми). Розчинні фібрин-мономерні комплекси і продукти деградації фібрину визначали у 41,6 та 25 % випадків відповідно, що вказує на збереження умов розвитку ДВЗ-синдрому.

Другий курс ПТ після видалення онкоосередку не вносив істотних змін у стан згортальної системи крові хворих 1-ї групи. Значення показників гемостазу зберігалися на рівні післяопераційного періоду, який характеризувався помітним зниженням коагуляційного потенціалу з низьким рівнем щільності кров'яного згортка — показник  $A_0$  перевищував норму у середньому в 4 рази (табл. 4). Зберігалася тенденція до зниження сумарної фібринолітичної активності, а РФМК і ПДФ продовжували визначатися в крові більшості обстежених пацієнтів.

У 2-й групі хворих на РГЗ проведення тільки післяопераційної ПТ викликало тенденцію до зниження ступеня гіперкоагуляції. Хоча показник  $T$ , що відбиває час створення фібринового згортка, збільшувався до рівня норми, однак показник  $T_1$ , який свідчить про час перебігу початкових фаз згортання крові — утворення активного тромбіну, продовжував залишатися на рівні попередніх етапів дослідження, що вказувало в цілому на збереження достатньо високого гіперкоагуляційного потенціалу крові. Розчинні фібрин-мономерні комплекси і продукти деградації фібрину визначалися в крові хворих з тією ж високою частістю, що і в 1-й групі по закінченні курсу післяопераційної ПТ.

Все вищевикладене свідчить про те, що у онконосіїв (РГЗ) при початковому дослідженні виявлені глибокі порушення в системі згортан-

Показники гемостазу в групах хворих на РГЗ після операції  
Hemostasis in patients with BC after the surgery

Описова статистика	Показник					
	T <sub>1</sub> , хв	T, хв	A <sub>0</sub> , умов. од.	СФА, умов. од.	Тест, частість зустрічальності, %	
					етаноловий	протамінсульфатний
Група 1 (з перед- та післяопераційною ПТ)						
1-й кластер (n = 15)						
Середнє вибіркове	4,38	6,09	0,35*	31,01	53,3 ± 12,9*	53,3 ± 12,9*
Стандартне відхилення	2,14	1,91	0,08	9,09	—	—
Медіана	3,67	5,77	0,30	27,06	—	—
2-й кластер (n = 5)						
Середнє вибіркове	5,52	4,72	0,16	41,44	60,0 ± 21,9*	40,0 ± 21,9*
Стандартне відхилення	2,75	1,15	0,08	16,06	—	—
Медіана	5,83	4,84	0,10	36,59	—	—
3-й кластер (n = 8)						
Середнє вибіркове	5,21	4,8	0,34*	28,71	37,5 ± 17,1*	12,5 ± 11,7
Стандартне відхилення	1,95	0,8	0,08	3,52	—	—
Медіана	5,48	4,91	0,30	28,03	—	—
Група 2 (з післяопераційною ПТ, n = 12)						
Середнє вибіркове	2,44*	4,56	0,18	33,11	41,7 ± 14,2*	25,0 ± 12,5
Стандартне відхилення	0,83	1,29	0,04	8,91	—	—
Медіана	2,33	4,5	0,15	34,05	—	—
Контрольна група (n = 15)						
Середнє вибіркове	4,18	4,81	0,10	27,63	0	0
Стандартне відхилення	0,35	0,44	0,008	0,69	—	—
Медіана	4,14	4,69	0,10	27,52	—	—

ня крові, які проявляються у більшості хворих (68,75 %) підсиленням коагуляційного потенціалу крові. При цьому тільки у частини хворих (5 осіб) сумарна фібринолітична активність крові була підвищеною, що вказувало на явища компенсації фізіологічної функції фібринолітичної системи. У більшості пацієнтів мали місце явні ознаки розвитку початкових фаз ДВЗ-синдрому (висока частість зустрічальності РФМК і ПДФ). У решти хворих система гемостазу також була дестабілізована: превалювали гіпокоагуляційні тенденції на фоні досить високої зустрічальності РФМК і ПДФ, що також не виключало ризику виникнення генералізованого внутрісудинного згортання крові на етапах комбінованого протипухлинного лікування.

Після оперативного втручання з радикальним видаленням грудної залози чітко простежувалися відмінності між станом системи гемостазу у хворих обох досліджених груп. У 1-й, у осіб, які отримували передопераційну ПТ, після мастектомії спостерігалася тенден-

ція до нормалізації показників згортальної системи крові як у пацієток з підвищеним, так і зі знизеним гемостатичним потенціалом. У 2-й групі хворих, які перенесли лише мастектомію без передопераційної ПТ, поліпшення гемокоагуляційного статусу не спостерігалася, і зберігалася гіперкоагуляційна спрямованість змін системи гемостазу. При цьому ознаки розвитку ДВЗ-синдрому стійко зберігалися в обох досліджених групах. Очевидно, явища нормалізації гемостазу, які визначаються у 1-й групі, пов'язані з більш повним знищенням онкоклітин при проведенні передопераційної ПТ і хірургічного видалення пухлини. Такий взаємодоповнювальний комплекс викликав девіталізацію або загибель пухлинних клітин; далі радикально видаляли онкоосередок та регіонарні метастази. Це сприяло усуненню негативного впливу тканинних прокоагулянтних чинників, що продукуються злоякісними новоутворами.

Ці факти та висновки, що з них випливають, підтверджуються позитивним зсувом у системі

Показники гемостазу в групах хворих на РГЗ (після післяопераційної променевої терапії)  
Hemostasis in patients with BC after post-operative radiation therapy

Описова статистика	Показник					
	T <sub>1</sub> , хв	T, хв	A <sub>0</sub> , умов. од.	СФА, умов. од.	Тест, частість зустрічальності, %	
				етаноловий		протамінсульфатний
Група 1 (з перед- та післяопераційною ПТ)						
1-й кластер (n = 8)						
Середнє вибіркове	4,22	5,55	0,41*	28,55	37,5 ± 17,1*	12,5 ± 11,7
Стандартне відхилення	1,03	1,37	0,13	4,21	—	—
Медіана	4,91	5,32	0,33	28,54	—	—
2-й кластер (n = 4)						
Середнє вибіркове	6,75	4,75	0,42*	28,64	50,0 ± 25,0*	50,0 ± 25,0*
Стандартне відхилення	1,99	0,35	0,11	1,92	—	—
Медіана	6,04	4,87	0,34	25,58	—	—
3-й кластер (n = 6)						
Середнє вибіркове	3,41	4,41	0,44*	25,0	33,3 ± 19,3	33,3 ± 19,3
Стандартне відхилення	0,83	1,29	0,17	2,35	—	—
Медіана	2,93	4,13	0,47	24,8	—	—
Група 2 (з післяопераційною ПТ, n = 6)						
Середнє вибіркове	2,55	4,86	0,28	24,53	33,3 ± 19,3	33,3 ± 19,3
Стандартне відхилення	1,61	1,29	0,08	3,99	—	—
Медіана	3,17	4,67	0,25	21,38	—	—
Контрольна група (n = 15)						
Середнє вибіркове	4,18	4,81	0,10	27,63	0	0
Стандартне відхилення	0,35	0,44	0,008	0,69	—	—
Медіана	4,14	4,69	0,10	27,52	—	—

згортання крові у вигляді зменшення ступеня гіперкоагуляції також після проведення післяопераційної ПТ (2-га група). Ефективність післяопераційної ПТ відбивається максимальною загибеллю збережених пухлинних клітин і, отже, значним зменшенням продукції тканинних чинників прокоагуляції, що сприяє відновленню функції системи гемостазу.

Таким чином, оцінюючи зміни, визначені у системі коагуляційного гемостазу на етапах комбінованого протипухлинного лікування при застосуванні 2 різних схем ПТ, можна дійти висновку, що вже на етапі після хірургічного видалення пухлини відбуваються вірогідні відмінності показників у порівнюваних групах. Через 2–2,5 тижня після радикальної мастектомії, коли нівелюються прояви хірургічного стресу, у групі хворих на РГЗ з передопераційною ПТ, на відміну від хворих, прооперованих без попереднього опромінювання, спостерігалася нормалізація показників коагуляційної ланки системи гемостазу. Це, очевидно, пояс-

нювалося синергічним ефектом передопераційної ПТ та наслідком радикального видалення онкоосередку. Як відомо [11, 12], ПТ, викликаючи девіталізацію або загибель онкоклітин, послаблює негативний вплив цитокінів і «ракових прокоагулянтів», продукованих пухлиною. Радикальна мастектомія, спрямована на максимальне видалення з організму онкоклітин, у свою чергу нівелює джерело продукування факторів, що активують згортання крові. Через це у хворих на РГЗ, які не отримували передопераційну ПТ (2-га група), хірургічне втручання викликало поглиблення існуючих у осіб цієї групи розладів системи згортання крові — збільшення ступеня гіперкоагуляції, тому що у процесі хірургічного втручання у кров можуть надходити додаткові кількості стимуляторів згортання крові — тканинного тромбoplastину і тромбoplastинподібних речовин [13, 14].

Нормалізація показників коагуляційної ланки системи гемостазу, яка спостерігається в обох досліджених групах після закінчення курсу

післяопераційної ПТ, очевидно, викликана повнішою ліквідацією негативного впливу онкоклітин. Однак відновлення тільки показників коагуляційної ланки системи гемостазу ще не свідчить про повне відновлення системи згортання крові і не виключає ризику виникнення тромбогеморагічних ускладнень. У хворих обох груп наприкінці періоду спостереження при нормалізації показників коагуляційної ланки системи гемостазу у крові продовжувала зберігатися досить висока зустрічальність РФМК і ПДФ — маркерів дисемінованого внутрісудинного згортання крові, яке за несприятливих для організму умов (курси хемотерапії, різні форми стресу, інфекційні захворювання та інші) може перетворитися на клінічну (гостру) фазу ДВЗ-синдрому з розвитком локального чи генералізованого тромбозу [15, 16].

Небезпека збільшення інтенсивності внутрісудинного згортання крові з можливістю порушень функцій якого-небудь органа при несприятливих обставинах пов'язана також зі змінами судинно-тромбоцитарної ланки коагуляції. Тому для максимально можливого запобігання ризику розвитку окремих проявів чи повної картини гострого ДВЗ-синдрому у хворих на РГЗ на етапах комбінованого лікування треба обов'язково поєднувати лабораторні аналізи з глибокою та цілеспрямованою оцінкою клінічного статусу.

Крім того, що онкозахворювання належать до групи патологій, найчастіше супроводжуваних розвитком тромбогенних ускладнень та мікроциркуляторних розладів на фоні підвищення інтенсивності дисемінованого внутрісудинного згортання крові, радіаційний фактор і оперативне втручання підсилюють ризик зазначених ускладнень. Ці обставини диктують необхідність проведення своєчасної патогенетично обґрунтованої терапії на усіх етапах протипухлинного комбінованого лікування як для профілактики, так і для купірування проявів дисемінованого внутрісудинного згортання крові.

## Висновки

1. Отримані дані про зміни системи гемостазу у хворих на РГЗ при двох різних схемах комбінованого лікування свідчать, що схема, яка

включає ПТ, проведену послідовно до і після оперативного втручання, справляє більший позитивний вплив на стан згортальної системи крові.

2. Ознаки наявності процесів паракоагуляції, які зберігаються та навіть підсилюються в окремих випадках протягом усього періоду спостереження при різних схемах проведення ПТ, свідчать про розвиток початкових фаз ДВЗ-синдрому і становлять ризик тромбоемболічних ускладнень, які потребують коригувальної терапії.

3. Така терапія має включати лікарські засоби, спрямовані на відвернення та відновлення порушень як у коагуляційній, так і судинно-тромбоцитарній ланках системи гемостазу.

## Література

1. Білинський Б.Т. // Журн. АМН України. — 1999. — Т. 5, № 3. — С. 544–555.
2. Таратинів В.І. // Лікув. та діагност. — 1998. — № 2. — С. 22–23.
3. Brest cancer cooperative group. Annual report // Organization activities and current research. — Brussels: EORTC, 1996. — P. 64–73.
4. Баркаган З.С. // Тер. архив. — 1997. — № 7. — С. 65–67.
5. Kakkar A.K., Williamson R.C.N. // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. — 1999. — Vol. 25, № 2. — P. 239–243.
6. Воробьева Л.И. // Онкол. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 70–73.
7. Симонова Л.І., Білогурова Л.В., Пушкар С.М., Радзішевська Є.Б. // УРЖ. — 2004. — Т. XII, вип. 4. — С. 399–403.
8. Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А. // Лаб. дело. — 1978. — № 10. — С. 587–588.
9. Медицинские лабораторные технологии / Под ред. А.И. Карпицкого. — СПб, 1999. — Т. 2. — С. 268.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия. — Изд. 2-е. — М.: Высш. шк., 1973. — С. 169.
11. Лучевая терапия злокачественных опухолей: Руководство для врачей / Е.С. Киселева, Г.С. Голдобенко, С.В. Канаев и др. Под ред. Е.С. Киселевой. — М.: Медицина, 1996. — 464 с.
12. Важенин А.В. Очерки радиационной онкологии. — Челябинск, 1998. — 130 с.
13. Савельев В.С. // Хирург. — 1999. — № 6. — С. 60–63.
14. Clagget J.P., Reisch J.S. // Am. Surg. — 1988. — Vol. 208. — P. 227–240.
15. Бокарев И.Н. // Клин. мед. — 2000. — № 8. — С. 37–42.
16. Галахин К.А., Ковальчук Э.Н., Скорда Л.В. и др. Проблемы гемореологических нарушений и очаговых повреждений миокарда в онкологической клинике // Сб: VIII съезд онкологов УССР. — К., 1990. — С. 368–571.

Надходження до редакції 09.02.2005.

Прийнято 12.04.2005.

Адреса для листування:

Білогурова Лариса Василівна,  
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна