

Л.І. Симонова,
Л.В. Білогурова,
С.М. Пушкар,
Є.Б. Радзішевська

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків,
Харківський державний
медичний університет

Стан коагуляційної системи у хворих на рак грудної залози після передопераційної променевої терапії

The state of coagulation system
in patients with breast cancer
after pre-operative radiotherapy

Цель работы: Исследовать характер изменений показателей системы коагуляционного гемостаза у больных раком грудной железы (РГЖ) до и после проведения предоперационной лучевой терапии (ЛТ).

Материалы и методы: Исследования 55 больных проводились до начала лечения (I этап) и после окончания курса предоперационной ЛТ (II этап). 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.

Результаты: Анализ полученных данных показал, что на первом этапе исследований практически у всех пациенток наблюдаются выраженные нарушения системы гемостаза. У 50 % больных имели место явления гиперкоагуляции, выражающиеся в сокращении почти в 2 раза времени формирования фибриновых сгустков с высокой частотой встречаемости (71,4 %) растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), что свидетельствует о наличии процессов паракоагуляции и угрозе возникновения ДВС-синдрома. У остальных больных до начала лечения наблюдалась гипокоагуляция на фоне повышенной фибринолитической активности при достаточно высокой (33–40 %) 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 и на данном этапе исследований.

Выводы: Первичное обследование выявляет у всех больных РГЖ функциональные нарушения в системе коагуляционного гемостаза (у 50 % больных гиперкоагуляционные, у остальных — гипокоагуляционные сдвиги); предоперационная ЛТ способствует нормализации гемостаза как у больных с повышенным, так и с пониженным гемостатическим потенциалом; наличие выявляемых на разных этапах исследования признаков ДВС-синдрома свидетельствует об угрозе развития тромбогеморрагических осложнений и требует назначения всем онкологическим больным корригирующей терапии.

Ключевые слова: рак грудной железы, коагуляционный гемостаз, фибринолитическая активность, гиперкоагуляция, гипокоагуляция, ДВС-синдром.

Objective: To study the character of changes in the system of coagulation hemostasis in 55 patients with breast cancer before and after pre-operative radiotherapy (RT).

Material and Methods: The study was done in two stages, i.e. before and after the course of pre-operative RT. The state of hemostasis system was studied using electrocoagulography with the account of the most important structural chronometric parameters of electrocoagulogram. Total fibrinolytic blood activity and paracoagulation processes were determined with biochemical methods.

Results: The analysis of the obtained findings showed that stage 1 of the study was characterized by marked disturbances of hemostasis system. In 50 % of the patients there was hypercoagulation (2 times reduced) fibrin clot formation with high occurrence (71.4 %), which suggested the processes of paracoagulation against a background of increased fibrinolytic activity at sufficiently moderate (33–40 %) incidence of soluble fibrin-monomer complexes prior to the surgery. Pre-operative RT provided normalizing coagulation hemostasis both in patients with increased and decreased hemostatic potential. But the signs of disseminated intravascular coagulation were present during the study.

Conclusion: Primary study reveals functional disturbances of coagulation hemostasis in all BC patients (in 50 % hypercoagulation changes, in the rest hypocoagulation ones); pre-operative RT provides normalizing hemostasis both in patients with increased and decreased hemostatic potential; the presence of disseminated intravascular coagulation at various stages of the study suggests the danger of thrombo-hemorrhagic complications and requires administration of correcting therapy to all cancer patients.

Key words: breast cancer, coagulation hemostasis, fibrinolytic activity, hypercoagulation, disseminated intravascular coagulation syndrome.

Системі гемостазу, що забезпечує цілісність кровоносних судин, рідкий стан крові в них і припинення кровотечі при пошкодженні судини, належить одна з провідних ролей у підтримці нормальної життєдіяльності організму, реалізації пристосувальних реакцій при екстремальних станах.

Онкологічні захворювання, безперечно, належать до таких екстремальних станів, які супроводжуються змінами в системі гемостазу, що, на думку біль-

шості авторів, мають характер тромбоемболічних ускладнень [1–6].

Рак грудної залози (РГЗ) належить до онкологічних захворювань, при яких порушення в системі гемостазу трапляються досить часто [7]. В свою чергу, променева терапія (ПТ), яка є одним з основних методів лікування хворих на РГЗ і застосовувана як самостійно, так і в поєднанні з оперативним лікуванням чи хемотерапією, може ви-

ступати як фактор, що збільшує порушення функціонального стану системи гемостазу в хворих даної групи.

У зв'язку з цим уявляється необхідним вивчення особливостей характеру змін у системі гемостазу на різних етапах комбінованого лікування хворих на РГЗ. Очевидно, найважливішим є визначення стану цієї системи перед оперативним втручанням, тому що його результати можуть суттєво вплинути на розвиток операційних та післяопераційних ускладнень. Проведення передопераційного опромінювання може стати важливим фактором ризику цих явищ. Однак ми не зустріли в літературі достатньо докладних даних стосовно наявності та характеру гемостатичних порушень після цього етапу комбінованого лікування.

Отже, метою нашого дослідження стало вивчення характеру змін у системі гемостазу хворих на РГЗ до і після проведення передопераційної ПТ.

Методика дослідження

Було обстежено 55 жінок віком 38–65 років з гістологічно підтвердженим діагнозом РГЗ I–II стадій. Застосовували неoad'ювантну ПТ як перший етап комбінованого лікування з опромінюванням таких зон:

а) грудна залоза з патологією (5 Гр × 5 фракцій або 6 Гр × 4 фракції);

б) пахвовий лімфоколектор на боці ураження (4 Гр × 5 фракцій або 5 Гр × 4 фракції).

За допомогою електрокоагулографії (електрокоагулограф НЗЗЗ) у хворих визначали стан коагуляційної ланки системи гемостазу з урахуванням найважливіших структурно-хронометричних параметрів (T_1 , T , A_0). Про зміни 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 протамін-сульфатного тестів [9].

Лабораторні дослідження системи гемостазу проводили до початку лікування, відразу після постановки діагнозу (I етап дослідження) і після закінчення курсу передопераційної ПТ (II етап дослідження). Кров забирали з ліктьової вени після 12-годинного голодування пацієнтки.

Дані статистично обробляли за допомогою пакета програм Statistica.

Для типізації хворих застосовували кластерний аналіз — метод багатовимірної статистики, що дозволяє виділити із загальної сукупності ознак групи схожих об'єктів. Аналіз показав, що найбільш природним був поділ на три класи. При такій класифікації таксономії перебувають на досить великих відстанях і зберігається стійкість розбивки при зміні обсягу досліджуваної сукупності.

Кластеризацію отриманих даних проводили на основі 4 найінформативніших показників, що характеризують гемостаз (T_1 , T , A_0 і СФА). За записом електрокоагулограми, визначали з них 3, які відбивали хронометричні параметри утворення активного тромбіну і повноцінного фібрину (T_1 і T), показник A_0 свідчив про щільність фібринового згустка, що утворився. Показник СФА, визначений біохімічним методом, виражав сумарну фібринолітичну активність крові.

Результати та їх обговорення

Кластеризація дозволила поділити досліджувані показники на 3 групи.

Середньостатистичні показники, що свідчать про вихідний коагуляційний потенціал крові обстежених хворих (середнє, стандартне відхилення і медіана), наведені в табл. 1.

Отримані дані свідчать, що в хворих, розподілених на 3 кластери, до початку променевого лікування зміни в системі гемостазу були досить виражені порівняно із здоровими (контролем).

У всіх пацієнток вибірки 1-го кластера (28 осіб, тобто 51 % всіх обстежених) виявлені зміни полягали в скороченні показника T_1 у середньому на 44 %, причому в 10 хворих (35,7 %) він становив лише 28 % від рівня норми. Усереднені значення показника T для всієї вибірки лежали в межах норми (90 %), однак у 57 % (16 осіб) T був знижений до 45–65 % від її рівня, і тільки в 35,7 % (10 хворих) перевищував норму на 25–55 %, що й визначало нормальну середньостатистичну величину показника T , хоч у половини пацієнток процес формування повноцінного фібрину був прискореним. Для показника A_0 характерне підвищення значень у 4–7 разів порівняно з нормою.

Величина СФА в середньому перевищувала нормальні значення, при цьому в 12 (42,9 %) хворих — на 40–96 %. У 1-му кластері частота зустрічальності розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) і продуктів деградації фібрину (ПДФ) становила 71,4 і 28,6 % відповідно.

До 2-го кластера ввійшли 10 хворих (18,2 % від загальної вибірки). Показники T_1 (характеризує тривалість перебігу перших 2 фаз згортання крові — утворення протромбіназного комплексу й тромбіну) і T (свідчить про тривалість III фази згортання крові — утворення фібрину) перевищували рівень нормальних значень у середньому вдвічі. Показник A_0 (характеризує щільність фібринового згустка, що утворився) перевищував нормальний рівень більш як у 10 разів.

Це супроводжувалося підвищенням сумарної фібринолітичної активності в середньому на 53 %. У 40 % хворих даного кластера виявлено наявність у крові РФМК, а також продуктів деградації фібрину.

На перший погляд, показники системи гемостазу в пацієнток, що ввійшли в 3-й кластер, незначно відрізнялися від таких в осіб 2-го кластера — середній показник T_1 перевищував норму майже на 140 %, що свідчило про подовження перших двох

Показники гемостазу в групах хворих на рак грудної залози
Hemostasis parameters in patients with breast cancer

Описова статистика	Показник					
	T ₁ , хв	T, хв	A ₀ , ум. од.	СФА, ум. од.	Тест, част. зустріч., %	
					етаноловий	протамін- сульфатний
1-й кластер (n = 28)						
Середнє вибіркове	2,36	4,31	0,31	34,48	71,4	28,6
Стандартне відхилення	1,03	1,37	0,25	9,95	—	—
Медіана	2,34	3,84	0,15	31,79	—	—
2-й кластер (n = 10)						
Середнє вибіркове	8,05	9,87	0,82	42,34	40	40
Стандартне відхилення	2,93	4,33	0,69	12,8	—	—
Медіана	8,04	7,67	1,0	35,53	—	—
3-й кластер (n = 17)						
Середнє вибіркове	10,06	5,71	0,12	30,16	35,3	11,8
Стандартне відхилення	2,13	1,42	0,07	7,59	—	—
Медіана	10,3	4,83	0,1	30,12	—	—
Референтні межі	3,6–4,6	4,5–5,2	0,1–0,2	27,0–28,2	0	0

фаз згортання крові майже в 2,5 разу, а середній показник T — на 18,7 %. Однак детальніший аналіз показав неоднорідність ряду. Якщо в 2-му кластері показник T₁ у всіх хворих однозначно перевищував норму, то в 3-му час утворення тромбіну зріс лише в 1/3 з них. Показник A₀ також не виходив за межі норми в усіх пацієнток даного кластера.

Нормі відповідав і усереднений показник сумарної фібринолітичної активності (СФА), тільки в 4 хворих він був на 17–39 % нижчим, а в 2 на 60 % вищим норми. У 35,3 % хворих даного кластера зустрічалися РФМК, а тест на вміст ПДФ був позитивним у 11,8 % випадків.

Таким чином, при дослідженні процесів коагуляції в пацієнток 1-го кластера спостерігалися виражені явища розбалансування — прискорене (майже вдвічі) формування фібринового згустка (скорочення показників T₁ і T) і підвищена «пухкість» (висока амплітуда A₀) на останньому етапі його формування. У цей період фібринолітична система лише в 42 % пацієнток-пухлиноносців з I–II стадіями РГЗ, виконуючи фізіологічну функцію, працювала в підвищеному режимі (перевищення нормальних показників на 40–96 %). В інших хворих цієї групи чітко виявлялися ознаки декомпенсації — збереження показника сумарної фібринолітичної активності на рівні умовної норми і навіть його зниження до 51 % від вихідного рівня. На цьому фоні в 71,4 % пацієнток

спостерігалися ознаки розвитку початкових фаз ДВС-синдрому (високий рівень зустрічальності РФМК і ПДФ).

Загалом можна вважати, що у хворих даного кластера спостерігаються зміни в згортальній системі крові, виражені в превалюванні гіперкоагуляційних зрушень з нестійкістю системи фібринолізу і вираженими ознаками активації генералізованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС-синдрому) — зустрічальність РФМК зростала до 71,4 %.

У хворих, що належали до 2-го кластера, фази утворення фібринового згустка значно подовжувалися — майже вдвічі порівняно з нормою і не менш ніж у 4 рази порівняно з аналогічними показниками хворих 1-го кластера. Цільність згустка була мінімальною, а сумарна фібринолітична активність крові збільшувалася в півтора рази, чітко визначалися ознаки наявності ДВС-синдрому.

В цілому стан системи гемостазу в хворих 2-го кластера характеризувався стійким гіпокоагуляційним зрушенням з явищами ДВС-синдрому, а утворений фібриновий згусток відрізнявся «пухкістю», що, ймовірно, було наслідком надмірної фібринолітичної активності.

Групу хворих, які утворили 3-й кластер, характеризувала неоднорідність процесів, що розвиваються в системі гемостазу. На фоні різноспрямованих векторів швидкості утворення фібринових згустків (з переважанням нормального рівня в 70 % пацієнток і гіпокоагуляційних зсувів в інших 30 % —

подовження часу згортання крові в 2,5 разу) в усіх хворих щільність згустків і фібринолітична активність відповідали межах фізіологічної норми. Ознаки ДВС-синдрому спостерігалися в мінімальній кількості хворих (у середньому в 30 %).

Отже, в 3-й кластер увійшли хворі із незначним зрушенням гемокоагуляційного потенціалу в бік гіпокоагуляції. При цьому в більшості випадків сумарна фібринолітична активність не виходила за межі норми.

Аналіз показників системи гемостазу в пацієнток 2-го і 3-го кластерів дозволяє об'єднати цих хворих в одну групу, що складає 50 % загальної кількості обстежених, для якої у вихідному стані характерна гіпокоагуляція на фоні підвищеної фібринолітичної активності з більшим чи меншим ступенем вираженості. Для всіх хворих 2-го і 3-го кластерів характерна наявність розчинних фібрин-мономерних комплексів і продуктів деградації фібрину, розглядуваних як ознаки ДВС-синдрому. В даній групі хворих можна говорити про другу фазу цього синдрому, яка характеризується зростанням фібринолітичної активності на фоні вираженої гіпокоагуляції, що може бути наслідком коагулопатії споживання. Разом з тим можна зауважити, що для хворих 2-го кластера гіпокоагуляційні зрушення мають більш виражений характер і свідчать про глибину порушення адаптаційних можливостей організму.

Після проведення курсу передопераційної ПТ були проаналізовані дані тих же хворих у розрізі кластерів першого етапу (табл. 2). Променева терапія вплинула на стан згортальної системи крові в усіх кластерах.

Так, у 1-му з них, що включає хворих, які відрізняються на першому етапі досліджень вираженими гіперкоагуляційними зрушеннями в системі згортання крові, на другому етапі досліджень розвивалися процеси гіпокоагуляції. Зростає показник T_1 , що до променевого лікування був нижчим від норми в середньому на 44 %, а після ПТ перевищував її рівень у середньому на 33 %. У частини хворих (25 %, 7 осіб) хронометричний показник, що відбиває тривалість I і II фаз згортання крові, навіть перевершував нормальні значення на 167 %. Низькі значення показника T_1 залишилися лише в 4 пацієнток, але тенденція росту все-таки простежується (показник T_1 знизився на 50 % проти рівня зниження на 72 % до проведення ПТ). Показник T також у середньому перевищував норму на 25 %. При цьому вірогідні перевищення показника T на 32–50 % порівняно з рівнем нормальних значень спостерігалися в 42 % хворих. Щільність утворення згустків фібрину відрізнялася великою розмаїтістю, у середньому показник A_0 втричі перевищував норму, що свідчить у цілому про значне зменшення щільності згустка. Після ПТ у 33 % пацієнток зберігався високий рівень фібринолітичної активності

Таблиця 2

Показники гемостазу в групах хворих на рак грудної залози після передопераційної променевої терапії
Hemostasis parameters in patients with breast cancer after pre-operative radiotherapy

Описова статистика	Показник					
	T_1 , хв	T , хв	A_0 , ум. од.	СФА, ум. од.	Тест, част. зустріч., %	
					етаноловий	протамін-сульфатний
1-й кластер (n = 28)						
Середнє вибіркове	5,58	6,03	0,44	37,67	32,1	14,3
Стандартне відхилення	4,17	2,38	0,48	15,8	—	—
Медіана	4,25	5,88	0,1	33,58	—	—
2-й кластер (n = 10)						
Середнє вибіркове	6,17	6,33	0,81	53,96	30,0	0
Стандартне відхилення	1,32	1,67	1,04	24,9	—	—
Медіана	6,67	6,33	0,3	45,45	—	—
3-й кластер (n = 17)						
Середнє вибіркове	7,38	4,28	0,52	26,41	58,8	0
Стандартне відхилення	3,33	1,36	0,65	9,18	—	—
Медіана	7,24	4,25	0,1	24,27	—	—
Референтні межі	3,6–4,6	4,5–5,2	0,1–0,2	27,0–28,2	0	0

(на 39–166 % вище норми), в інших хворих він залишався в межах нормальних значень чи наближався до них. У даному кластері знизилася частота зустрічальності РФМК і ПДФ (до 32,1 і 14,3% проти 71,4 і 28,6% відповідно).

У 2-му кластері при збереженні первісної гіпокоагуляційної спрямованості після ПТ спостерігалася деяка нормалізація. Хоч показник T_1 і залишався підвищеним, але після проведення ПТ утворення активного тромбіну сповільнювалося не на 92 %, як на першому етапі досліджень, а на 47 %. Скоротився й час утворення фібрину (зменшився показник T), він перевищував норму в середньому на 25 % (на першому етапі — на 100 %). Не зазнали істотних змін показники A_0 і СФА, залишаючись, як і раніше, підвищеними — на рівні значень першого етапу. Зберігалася зустрічальність у крові РФМК (30 %).

У хворих 3-го кластера після передопераційної ПТ зберігалася властива першому етапу гіпокоагуляційна спрямованість змін у системі гемостазу в 50 % (8 хворих) за рахунок уповільнення швидкості утворення тромбіну при нормальних показниках СФА. У другій половини хворих швидкість утворення згустка не відрізнялася від нормальної, але рівень сумарної фібринолітичної активності був знижений. Щільність згустка дещо зменшилася (показник A_0 зростав у середньому в 5 разів); РФМК зустрічалися в 58,8 % випадків.

Загалом наведений вище аналіз змін у системі гемостазу після неоад'ювантного курсу ПТ показав, що в більшості (до 70 %) хворих 1-го кластера відбувалося зниження гіперкоагуляційного потенціалу до нормальних значень у вигляді подовження фаз утворення активного тромбіну і фібрину. Щільність згустка збільшувалася (показник A_0 в 3 рази нижчий порівняно з даними до опромінювання) на фоні 1,5–3-разового перевищення фібринолітичної активності і рівнобіжного зниження частоти зустрічальності РФМК і ПДФ.

Вплив іонізуючої радіації на злоякісну пухлину грудної залози в хворих, що ввійшли до 2-го кластера, виявлявся зниженням ступеня гіпокоагуляції в середньому вдвічі на фоні високої фібринолітичної активності. Ознаки ДВС-синдрому зберігалися на попередньому рівні.

У хворих 3-го кластера після ПТ збільшувалася кількість пацієнток з гіпокоагуляційними зрушеннями (до 50 % проти 30 % на першому етапі) на фоні нормальних значень сумарної фібринолітичної активності. Однак порушення коагуляційного гемостазу були менш вираженими. Для цих же

хворих було характерним зниження щільності згустка. Нормалізація коагуляційної ланки системи гемостазу в інших 50 % пацієнток тісно пов'язана з підвищенням активності антизгортальних факторів (підвищення показника СФА). Частота зустрічальності початкових ознак ДВС-синдрому після ПТ зростала з 35,3 до 58,8 %.

Таким чином, у всіх хворих на РГЗ відбувалися істотні зрушення в системі гемостазу у вигляді гіперкоагуляції (50 % випадків) або гіпокоагуляційного стану (50 % випадків). Спрямована на девіталізацію чи повне знищення онкоклетин ПТ сприяла зменшенню негативного впливу злоякісного новоутвору на систему гемостазу.

Висновки

1. Первинне обстеження пацієнток із РГЗ свідчить про наявність у всіх хворих функціональних порушень системи коагуляційного гемостазу (у 50 % обстежених гіперкоагуляційних, у решти — гіпокоагуляційних), що диктує необхідність обов'язкового систематичного контролю з метою запобігання таким зрушенням.

2. Передопераційна ПТ сприяє нормалізації гемостазу як у хворих з підвищеним, так і зниженим гемостатичним потенціалом, певно, за рахунок зменшення впливу онкологічних клітин, зниження продукування ними тканинних прокоагулянтних факторів.

3. Наявність ознак ДВС-синдрому у всіх пацієнток на різних етапах дослідження свідчить про існування реальної загрози тромбогеморагічних ускладнень, що обумовлює призначення всім онкологічним хворим коригувальної терапії.

Література

1. Воробьева Л.И. // Онкол. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 70–73.
2. Letai A., Kuter D.J. // *Oncologist*. — 1999. — № 4. — P. 443–449.
3. Hettiarachi R.J.K., Lok J., Prins M.N. et al. // *Cancer*. — 1998. — Vol. 83. — P. 180–185.
4. Kakkar A.K., Williamson R.C.N. // *Seminars in Thrombosis and Hemost.* — 1999. — Vol. 25, № 2. — P. 239–243.
5. Балуда М.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2001. — № 5. — С. 53–55.
6. Панченко Е. // *Врач.* — 2003. — № 7. — С. 6–9.
7. Баркаган З.С. // *Тер. архив.* — 1997. — № 7. — С. 65–67.
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. — С. 268.

Надходження до редакції 14.06.2004.

Прийнято 17.06.2004.

Адреса для листування:
Симонова Лариса Іванівна,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
Харків, 61024, Україна