

Л.І. Сімонова,
Л.В. Білогурова,
В.З. Гертман,
С.М. Пушкар

ДУ Інст ит ут медичної
радіології ім.С.П. Григор'єва
АМН України, Харків,
Харківська медична академія
післядипломної освіт и

Можливість корекції коагуляційного стану у хворих на рак грудної залози в хемопроменевому лікуванні з таксотером та супровідним комплексом природних засобів

Possibility to correct coagulation state
in patients with breast cancer during
chemotherapy with Taxotere accompanied
by a complex of natural remedies

Цель работы: Оценка влияния комплекса биодобавок «Биполан» и «Каринат» на состояние коагуляционного звена системы гемостаза у больных с местнораспространенным раком грудной железы (РГЖ) IIB–IIIB стадий во время проведения курса химиолучевой терапии (ХЛТ) с использованием таксотера.

Материалы и методы: Показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза изучали с помощью электрокоагулографии и биохимических методов у 19 пациенток в возрасте 30–65 лет с диагнозом РГЖ IIB–IIIB стадии. В курсе ХЛТ использовали таксотер в дозе 20 мг еженедельно за 24 часа до сеанса облучения. 10 пациенток параллельно с противоопухолевым лечением ежедневно получали сопроводительную терапию комплексом природных биодобавок «Биполан» и «Каринат», обладающих антиоксидантными и антитромбогенными свойствами.

Результаты: У больных РГЖ IIB–IIIB стадии определялись выраженные нарушения коагуляционного гемостаза в виде гиперкоагуляции, угнетения фибринолиза, тенденции к развитию ДВС-синдрома. Курс ХЛТ с таксотером несколько смягчал выраженность указанных расстройств.

Применение в качестве сопроводительной терапии комплекса биодобавок «Биполан» и «Каринат» положительно влияло на состояние системы коагуляционного гемостаза. В конце курса лечения в группе больных, получавших антиоксидантный комплекс, наблюдалась нормализация показателей гемостаза с устранением практически у всех больных признаков, свидетельствующих о возможности развития ДВС-синдрома и возникновения тромбоэмболических осложнений.

Выводы: Для больных РГЖ IIB–IIIB стадии характерно повышение коагуляционного потенциала крови на фоне снижения фибринолитической активности с признаками проявлений ДВС-синдрома. Проведение ХЛТ с таксотером не ухудшает состояние системы гемостаза у больных РГЖ, а применение наряду с этим биполана и карината позитивно влияет на состояние системы коагуляционного гемостаза, существенно снижает тромбогенный потенциал крови, восстанавливает фибринолиз, а также значительно снижает проявления ДВС-синдрома. Позитивное влияние на восстановление коагуляционного гемостаза комплекса природных препаратов с антиоксидантной и антитромбогенной направленностью позволяет рекомендовать включение добавок в комплекс противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: рак грудной железы, коагуляционный гемостаз, гиперкоагуляция, ДВС-синдром, комплекс биоантиоксидантов.

Ключові слова: рак грудної залози, коагуляційний гемостаз, гіперкоагуляція, ДВЗ-синдром, комплекс біоантиоксидантів.

Objective: To assess the influence of a complex of biological additives Bipolan and Karinat on the state of coagulation in homeostasis system of the patients with local IIB - IIB breast cancer (BC) during chemoradiation therapy with Taxotere.

Material and Methods: The parameters of coagulation homeostasis and fibrinolysis were investigated using electrocoagulography and biochemical methods in 10 patients aged 30–65 with IIB-IIB BC. The course of chemoradiation therapy included Taxotere at a daily dose of 20 mg 24 hours before irradiation. Ten patients were administered accompanying therapy consisting of a complex of natural biological additives Bipolan and Karinat possessing antioxidant and antithrombotic properties.

Results: Pronounced disturbances of coagulation homeostasis in the form of hypercoagulation, fibrinolysis inhibition, DVC syndrome were observed in patients with IIB-IIIIB BC. A course of radiation therapy with Taxotere alleviated the severity of the above disorders. Administration of biological additives Bipolan and Karinat positively influenced on the state of coagulation homeostasis. At the end of the course of treatment, the parameters of homeostasis normalized with elimination of the signs suggesting DVS syndrome and development of thromboembolic complications in the patients who were administered the antioxidant complex.

Conclusion: Serious disorders in coagulation system (pathological imbalance of coagulation and fibrinolytic links of homeostasis, namely increase of coagulation potential of the blood against a background of reduced fibrinolytic activity with the signs with DVC syndrome) are characteristic for the patients with IIB-IIIIB BC. Chemoradiation therapy with Taxotere does not improve the state of homeostasis system in patients with BC.

The use of Bipolan and Karinat as accompanying therapy at radiotherapy of BC positively influences the state of coagulation system, considerably reduces thrombocyte potential of the blood, restores fibrinolysis as well as considerably reduces manifestations of DVC syndrome. Positive effect of the complex of natural remedies with antioxidant and antithrombotic activity allows to recommend including them in the complex of antitumor treatment.

Key words: breast cancer, coagulation homeostasis, hypercoagulation, DVC syndrome, bioantioxidant complex.

Доведеним науковим фактом вважають вплив злоякісного новоутвору на стан згортальної та протизгортальної систем крові. Найбільш небезпечна в цьому плані наявність виражених тромbogenних властивостей злоякісної пухлини. За даними ряду авторів, тромбоз — найчастіше ускладнення та друга за частотою причина летальності в онкологічних хворих [1, 2]. До механізму активації згортальної системи при злоякісних пухлинах належать як загальні фактори, пов'язані з реакцією організму пухлиноносія на новоутвір, так і більш специфічні, спричинені активністю саме пухлинних клітин, наприклад, вивільнення тканинного тромбопластину та фібринолітичних субстанцій, експресія аномальних білків, притаманних злоякісному фенотипу, зокрема, так званих ракових прокоагулянтів [3, 4].

Поряд з активацією тромбоутворення, зумовленою безпосередньо пухлинним процесом, виникнення тромбозів може бути спровоковано факторами, пов'язаними з лікуванням. Зокрема, численні дослідники відзначають зростання кількості тромбоемболічних ускладнень у проведенні хемопроменевої терапії (ХПТ) у хворих на рак грудної залози (РГЗ) [5–7].

Серед хемотерапевтичних засобів для лікування РГЗ найефективнішими визнають таксани, а з цієї групи найбільш поширений — таксотер (доцетаксел) [8]. Утім, висока антибластомна ефективність таксотеру пов'язана, на жаль, з розвитком деяких токсичних реакцій. Для зниження побічних ефектів доцільним може бути застосування супровідного лікування, спроможного захистити організм від впливу двох досить агресивних факторів — іонізуючого випромінювання та хемопрепарату. В попередніх дослідженнях була доведена ефективність застосування розробленого нами комплексу біоактивних добавок «Біполан» і «Каринат» як супровідної терапії у променевому лікуванні хворих на РГЗ та рак легенів [9–11]. Поеднане застосування двох добавок зумовлене наявністю в них як спільних, так і різних властивостей.

Найважливішою властивістю обох сполук є виражена антиоксидантна дія. Як відомо, посилення вільнорадикальних процесів з па-

ралельним зниженням активності антиоксидантних систем при злоякісних захворюваннях, а також під час променевого лікування викликає численні пошкодження клітинних мембран, у тому числі й ті, що призводять до розладу системи згортання крові — до зменшення синтезу простагліну, посилення агрегації і адгезії тромбоцитів [12–14].

Біполан — це антиоксидант прямої дії, його виробляють з морських гідробіонтів (мідій) Чорноморського басейну [15]. Біодобавка має високий вміст нативних біологічно активних речовин. Препарат нешкідливий і не має побічних ефектів. Отримано дозвіл МОЗ України на використання біполану як харчової біодобавки (висновок № 7.09-266 від 17.04.96, ТУ 19180341.001-96 і ТУ 001-96).

Каринат, крім антиоксидантних властивостей, здатен знижувати підвищену зсілість крові, а також сприяє розсмоктуванню тромбів. Це зумовлено його складом, до якого входить порошок часнику та аскорбінова кислота, які знижують згортання крові [16]. Каринат як біологічна добавка має дозвіл на застосування МОЗ Росії та МОЗ України (Реєстраційне посвідчення № 001701.Р.643.05.2000 від травня 2000 р.).

З огляду на викладене, метою даної роботи стала оцінка впливу комплексу біодобавок «Біполан» та «Каринат» на стан коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих з місцевопоширеним РГЗ ІІБ–ІІІБ стадій під час курсу хемопроменевого лікування.

Методика дослідження

Для проведення дослідження було відібрано 19 пацієнтів з місцевопоширеним РГЗ ІІБ–ІІІБ стадій, віком 30–65 років.

Порівняння проводили між двома групами хворих. До першої групи (9 хворих) увійшли пацієнтки, які одержували курс ХПТ (СОД 60 Гр) з таксотером. Другу групу (10 осіб) склали хворі на РГЗ, які водночас з курсом ХПТ з таксотером одержували супровідне лікування біоактивними природними сполуками антиоксидантної та антитромbogenної дії — біполаном і каринатом.

Хворі обох груп одержували таксотер протягом усього курсу променевої терапії 1 раз на тиждень за 24 години до опромінювання внутрішньо краплинно — 20,0 мг таксотеру на 400 мл ізотонічного розчину NaCl (разова толерантна доза).

Біоактивні харчові добавки «Біполан» і «Каринат» призначали одночасно з початком променевої терапії, їх приймали протягом усього курсу: біполан по 5 г 3 рази на день, а каринат по 1 капсулі 2 рази на день під час їжі.

Хворих обстежували на 2 етапах комбінованого лікування:

1-й етап досліджень — під час первинного обстеження хворих у стаціонарі до початку лікування.

2-й етап — після закінчення курсу ХПТ з таксотером.

У хворих обох груп на зазначених етапах комбінованого лікування вивчали стан коагуляційної ланки системи гемостазу за допомогою електрокоагулографії [17]. Аналізу підлягали значення трьох найбільш інформативних показників електрокоагулограми: T_1 і T , що відображують хронометричні параметри утворення активного тромбіну і повноцінного фібрину, а також A_0 , який свідчить про щільність фібринових згустків, що утворилися.

Паралельно вивчали фібринолітичну ланку системи згортання крові — біохімічними методами визначали сумарну фібринолітичну активність (СФА) [18], а також виконували паракоагуляційні тести — етаноловий і протамін-сульфатний [19]. Останні свідчили про наявність у крові розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) і продуктів деградації фібрину (ПДФ), що є ознакою розвитку паракоагуляційних процесів, характерних для наявності ДВЗ-синдрому, який може розвинути.

За контроль приймали значення показників стану коагуляційної системи практично здорових жінок адекватного віку (15 осіб).

Статистично дані опрацьовували за допомогою пакета програм Statistika, аналіз альтернативних ознак виконували за С. Гланцем з використанням точного критерію Фішера [20].

Результати та їх обговорення

Як можна побачити з таблиці, вихідні показники у двох досліджених групах (із застосуванням та без застосування супровідної терапії) не мають вірогідних відмінностей. Для них був характерним значний зсув згортального потенціалу крові в бік гіперкоагуляції, про

що свідчило вірогідне зниження величини показника T_1 в обох групах на 70 % порівняно з контрольними величинами. Були значно зниженими в обох групах і рівні показника T — на 38 та 43,5 % відповідно. Це свідчило про скорочення всіх трьох фаз згортання крові, що призводило до прискороного утворення згустків фібрину. Утворені згустки характеризувалися «пухккістю» і нестабільністю, що демонструвало підвищення значення показника A_0 у 4 рази порівняно з контрольними величинами. Величина СФА в обох групах була нижче, ніж значення контролю, на 42 та 34 % відповідно. В крові хворих обох груп зустрічались РФМК у 88,9–90,0 % та ПДФ у 55,6–50,0 % випадків, що свідчило про існування ознак ДВЗ-синдрому.

Проведення комбінованої ХПТ призводило до змін у системі коагуляційного гемостазу хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ стадій — 1-ша група. Після закінчення курсу ХПТ у хворих зберігалась гіперкоагуляція, але ступінь її проявів був зменшеним. Величина показника T_1 залишалася зниженою до 49,8 % від рівня контрольних значень, але у порівнянні з вихідним рівнем (27,5 %) все ж підвищувалася на 22 %. Величина показника T також була вищою, ніж на вихідному рівні, на 18 % і скла-

Вплив супровідної терапії на рівень показників системи гемостазу у хворих на РГЗ ІІВ-ІІІВ стадії, які отримували хемопроменеву терапію з таксотером

Influence of the accompanying therapy on the level of homeostasis system parameters in patients with ІІВ-ІІІВ BC who were administered chemoradiation therapy with Taxotere

Показник	Контроль n=15	РГЗ+ХПТ, n=9		РГЗ+ХПТ+СТ, n=10		
		до початку лікування	після лікування	до початку лікування	після лікування	
T_1 , хв	$x \pm Sx$	4,18±0,35	1,15±0,58*	2,08±0,75*	1,28±0,27*	3,89±0,33 **
	Med	4,14	1,18	2,32	1,25	3,64
T , хв	$x \pm Sx$	4,81±0,44	2,98±0,56*	3,84±0,17*	2,72±0,71*	4,79±0,18 **
	Med	4,69	2,72	3,68	2,34	4,02
A_0 , ум. од.	$x \pm Sx$	0,100±0,008	0,40±0,08*	0,35±0,05*	0,40±0,05*	0,16±0,05 **
	Med	0,10	0,35	0,40	0,37	0,20
СФА, ум. од.	$x \pm Sx$	27,60±0,69	15,94±1,39*	26,62±1,26	18,45±1,95*	29,13±2,25
	Med	27,5	16,34	28,36	19,04	28,95
Етаноловий тест (част. стр., %)	0	89±11	44±18	90±10	30±15	
Протамін-сульфатний тест (част. стр., %)	0	56±18	44±18	50±17	20±13	

Примітка. * — різниця вірогідна відносно норми; ** — різниця вірогідна між величинами показників груп РГЗ+ХПТ та РГЗ+ХПТ+СТ на аналогічних етапах дослідження.

дала 80 % від контрольних значень. Значення показника A_0 , який відбиває щільність згустків фібрину, залишалися підвищеними (в 3,5 разу порівняно з контрольними значеннями), що свідчило про підвищення «пухкості» згустків фібрину. Величина показника СФА вірогідно підвищувалася відносно вихідного рівня і досягала значень умовної норми. Однак кров більшості пацієнток зберігала можливості розвитку паракоагуляційних процесів — частість зустрічальності РФМК та ПДФ у цій групі складала по 44,4 %, що свідчило про загрозу розвитку ДВЗ-синдрому.

Застосування як супровідного лікування біодобавок «Біполану» та «Каринату» (2-га група хворих) сприяло значному покращенню стану згортальної системи крові після закінчення хемопроменевої терапії.

Рівень показника T_1 , який відбиває тривалість перших двох фаз згортання крові (утворення активного тромбіну), був вірогідно вищим порівняно з вихідними даними. Він склав 93 проти 30 % в групі без супровідної терапії та вірогідно не відрізнявся від рівня контрольних значень. Величина показника T також не мала відмінностей порівняно зі значеннями контролю. У хворих цієї групи щільність фібринових згустків майже сягала контрольних величин — значення показника A_0 хоча і були дещо підвищеними, порівняно з контрольними значеннями, але вірогідно відрізнялися від значень у групі без супровідної терапії. Фібринолітична ланка системи згортання крові повністю відновлювалася — значення показника СФА вірогідно не відрізнялося від рівня умовної норми. Паракоагуляційні тести у пацієнток цієї групи також демонстрували зменшення частоти зустрічальності в крові РФМК та ПДФ, але етаноловий та протамін-сульфатний залишалися позитивними у 30 та 20 % випадків, що вказувало на збереження загрози розвитку початкових фаз ДВЗ-синдрому. Це підтверджує доцільність застосування супровідної терапії під час ХПТ даного контингенту хворих.

Таким чином, проведення курсу ХПТ з таксотером викликало певні позитивні зміни у стані системи гемостазу, що відображено в таблиці. Дослідження згортальної системи

після закінчення курсу лікування показало, що коагуляційний потенціал крові обстежених хворих на РГЗ зберігав гіперкоагуляційну спрямованість, але вираженість цих гіперкоагуляційних зсувів значною мірою знижувалася на відміну від вихідного рівня. Це відбувалося у вірогідному збільшенні часу початкової (на 22 %) та кінцевої (на 18 %) фаз згортання крові, хоча значення цих хронометричних параметрів не досягали рівня контрольних значень.

Втім досить агресивна ХПТ з таксотером, яка хоч дещо і нормалізувала стан коагуляційної ланки системи гемостазу, не сприяла зниженню «пухкості» згустків фібрину. Збереження (хоча й у меншій кількості випадків порівняно з даними первинного обстеження) паракоагуляційних процесів свідчило про наявність високої ймовірності розвитку гострого ДВЗ-синдрому.

Пом'якшення проявів гіперкоагуляції після ХПТ з таксотером можна пояснити суттєвою регресією пухлини у процесі лікування, яке призводило до загибелі або девіталізації пухлинних клітин, і таким чином значно послаблювався негативний вплив тканинних ракових прокоагулянтів на систему гемостазу.

Застосування біполану та каринату як супровідних терапевтичних засобів при проведенні ХПТ з таксотером більш активно стимулювало відновлення системи гемостазу. У пацієнток, які одержували цей комплекс, наприкінці курсу лікування мала місце нормалізація рівнів більшості показників, що вивчалися.

Про це свідчила, перш за все, нормалізація коагуляційної ланки системи, що проявлялося у вигляді збалансованості часу перебігу всіх фаз згортання крові (величини показників T_1 і T були на рівні нормальних значень) з утворенням повноцінних згустків фібрину (значення показника A_0 відновлювалося до нормальних величин). Крім того, гемокоагуляційний потенціал урівноважувався підвищенням до норми рівня показника СФА, який свідчить про відновлення фібринолітичної ланки системи згортання крові. Етаноловий та протамін-сульфатний тести демонстрували значне пригнічення (хоча й не повне усунення) паракоагуляційних процесів.

Однак досягнутий результат ще не виключає можливості повернення загрози розвитку ДВЗ-синдрому та націлює на продовження моніторингу системи гемостазу і, у випадку необхідності, призначення антитромбогенного лікування, бажано речовинами природного походження.

Таким чином, проведено дослідження показало, що застосування біполану та каринату, які мають значні антиоксидантні та антитромбогенні властивості, як супровідних терапевтичних засобів при проведенні комбінованої ХПТ позитивно впливає на стан коагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на РГЗ.

ВИСНОВКИ

1. При первинному обстеженні хворих на РГЗ II Б–III Б стадії визначаються суттєві розлади у системі згортання крові, які мають характер патологічної розбалансованості коагуляційної та фібринолітичної ланок гемостазу, а саме: підвищення коагуляційного потенціалу крові на фоні зниження активності фібринолізу з ознаками проявів ДВЗ-синдрому.

2. Використання таксотеру як індуктора апоптозу під час проведення ХПТ хворих на РГЗ II Б–III Б не погіршує у них стану системи гемостазу.

3. Застосування біполану і каринату у складі супровідної терапії при проведенні курсу ХПТ з таксотером хворих на РГЗ II Б–III Б стадії позитивно впливає на стан системи коагуляційного гемостазу, істотно знижує тромбогенний потенціал крові, відновлює фібринолітичну ланку системи гемостазу, а також суттєво знижує прояви ДВЗ-синдрому.

4. Позитивний вплив на відновлення системи коагуляційного гемостазу комплексу природних препаратів з антиоксидантною і антитромбогенною спрямованістю дозволяє рекомендувати включати їх до комплексного протипухлинного лікування.

Література

1. Angelli G. // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78. – P. 117–120.
2. Prandoni P., Piccioli A., Girolami A. // *Haematologica.* – 1999. – Vol. 84. – P. 437–445.
3. Воробьева Л.И. // *Онкол.* — 2002. — Т. 4. — № 1. С. 70–73.

4. Баркаган З.С. // *Тер. архив.* 1997. № 7. — С. 65–67.
5. Livine M.N. // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78. – P. 133–136.
6. Livine M.N., Gent M., Hirsch J. et al. // *New. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318. – P. 404–407.
7. Otten H.M., Prins M.H., Smorenburg S.M., Hutten B.A. // *Haemostasis.* – 2000. – Vol. 30, № 2. – P. 72–76.
8. Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Клецель А.Е. и др. // *Вопр. онкол.* — 2006. — Т. 51, № 1. — С. 7–14.
9. Симонова Л.И., Абрамова Л.П., Гертман В.З. и др. // *Мат. ер. III съезда онкол. ст. ран СНГ.* — Минск, 2004. — С. 349–350.
10. Симонова Л.И., Білогурова Л.В., Гертман В.З., Пушкар С.М. // *УРЖ.* — 2006. — Т. XIV, вип. 3. — С. 348–350.
11. Симонова Л.И., Білогурова Л.В., Гертман В.З., Пушкар С.М. // *Там же.* — 2007. — Т. XV, вип. 2. — С. 186–189.
12. Савина Е.В., Слонимская Е.М., Кондакова И.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2001. — № 1. — С. 20–22.
13. Абрамова Л.П., Симонова Л.И., Мясоєдов В.В. та ін. // *УРЖ.* — 2004. — Т. XII, вип. 1. — С. 36–39.
14. Симонова Л.И., Абрамова Л.П., Гертман В.З. та ін. // *Зб. науков. праць співробітн. КМАПО ім. П.Л. Шупика.* — К., 2002. — Т. 11, № 2. — С. 712–715.
15. Пат. ент № 10463 UA МПК⁷ А231L1/333. Радіозахисний препарат із молюсків «Біполан» / Губанова Г.Г., Симонова Л.И., Абрамова Л.П. та ін. — Заявл. 07.03.95 № 95031072; Опубл. 25.12.96, Бюл. 4/1996.
16. Пат. ент № 2129874 (РФ). Средства «Каринат» для профилактики и сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний / А.Н. Орехов. — Заявл. 26.03.98 № 98105695; Опубл. в Б.И., 10.05.99, № 13.
17. Диагностика изменений в системе свертывания крови и фибринолизе методом электрокоагулографии на этапах хирургического и комбинированного лечения онкологических больных для своевременной их коррекции: Метод. рекомендации / Беляков П.Д., Левит Э.Е.М., Конюхова О.Н. и др. — М., 1982. — 19 с.
18. Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А. // *Лаб. дело.* — 1978. — № 10. — С. 587–588.
19. Медицинские лабораторные технологии / Под ред. А.И. Карпищенко. — СПб: Инт. ермедики, 1999. — Т. 2. — С. 268.
20. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

Надходження до редакції 05. 03. 2008.

Прийнято 07. 03. 2008.

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