

Л.І. Сімонова,
Л.В. Білогурова,
В.З. Гертман,
С.М. Пушкар,
П.М. Музикант,
Г.І. Нестеренко

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

Харківська медична академія
післядипломної освіти,

Науково-дослідна лабораторія
«Гален» ЛТД, Сімферополь,
АРК

Перспективи застосування природних антиоксидантних засобів для корекції коагуляційного стану крові у хворих на рак грудної залози під час променевої терапії

The prospects of application of natural antioxidants in correction of blood coagulation in patients with breast cancer during radiation therapy

Цель работы: Оценить эффективность применения природной биологически активной антиоксидантной добавки «Биполан» в сопроводительной терапии для профилактики и восстановления нарушений коагуляционного гемостаза у больных раком грудной железы (РГЖ) на этапе послеоперационного лучевого лечения (ЛЛ).

Материалы и методы: Показатели системы гемостаза определяли инструментальными (коагулография) и биохимическими методами. В исследование были включены 47 пациенток (возраст 35–75 лет) с РГЖ I–II А стадии с расстройствами гемостаза гиперкоагуляционной направленности. В контрольной группе (26 пациенток) комбинированное противоопухолевое лечение проводили с использованием общепринятых антитромбогенных препаратов. В основной группе (21 пациентка) при проведении курса послеоперационного ЛЛ применяли биполан.

Результаты: Биполан в качестве сопроводительной терапии больных РГЖ оказывал положительное влияние на состояние коагуляционного гемостаза. В конце курса лечения в основной группе пациентов наблюдалась нормализация уровней показателей гемостаза с устранением практически у всех больных свидетельств возможности развития ДВС-синдрома и возникновения тромбоэмболических осложнений.

Выводы: Применение биполана в сопроводительной терапии при проведении курса послеоперационного ЛЛ больных РГЖ позитивно влияет на состояние коагуляционного гемостаза и значительно снижает тромбогенный потенциал. У всех больных, получавших это средство, отмечалась нормализация уровней основных показателей гемостаза с исчезновением признаков, указывающих на процессы паракоагуляции. Это свидетельствует о снижении возможности развития ДВС-синдрома и минимизирует риск возникновения тромбоэмболических осложнений. Положительное влияние биполана на восстановление системы коагуляционного гемостаза позволяет считать целесообразным включение в комплексное противоопухолевое лечение средств с антиоксидантной и антитромбогенной направленностью.

Ключевые слова: рак грудной железы, коагуляционный гемостаз, гиперкоагуляция, ДВС-синдром, биоантиоксиданты, биполан.

Objective: To assess the efficacy of a natural biologically active antioxidant additive Bipolan in accompanying therapy with the purpose of prevention and restoration of coagulation homeostasis in patients with breast cancer (BC) during post-operative radiation therapy.

Material and Methods: Homeostasis system indices were determined using instrumental (blood count) and biochemical methods. The study involved 47 patients (aged 35–75) with stage I–IIA BC with homeostasis disorders of hypercoagulation type. The controls (26 patients) were administered combination anti-tumor treatment with the use of generally accepted anti-thrombogenic drugs. The patients from the experimental group (21 persons) were administered Bipolan during post-operative radiation therapy.

Results: As an accompanying therapy of the patients with BC Bipolan produced positive effect on coagulation homeostasis. By the end of the course of treatment the indices of homeostasis normalized in the experimental group of the patients; manifestations of DIC syndrome and thromboembolic complications were controlled.

Conclusion: Administration of Bipolan during an accompanying therapy at post-operative radiation therapy for BC positively influences the state of coagulation homeostasis and reduces considerably thrombogenic potential. In all patients, who received this drug, main parameters of homeostasis normalized with disappearing of the signs of paracoagulation processes. This suggests about decrease of DIC syndrome possibility and minimizes the risk of thromboembolic complications.

Positive influence of Bipolan on restoration of coagulation homeostasis system allows including antioxidants and anti-thrombogenic remedies in complex anti-tumor treatment.

Key words: breast cancer, coagulation homeostasis, hypercoagulation, DIC syndrome, bio-antioxidants, Bipolan.

Ключові слова: рак грудної залози, коагуляційний гемостаз, гіперкоагуляція, ДВЗ-синдром, біоантиоксиданти, біполан.

Розвиток та зростання злоякісної пухлини викликає глибокі розлади системи гемостазу організму на всіх стадіях канцерогенезу. Це цілком стосується і злоякісних пухлин грудної залози, тому у хворих з цією патологією майже завжди спостерігаються різного ступеня тяжкості порушення коагуляційних властивостей крові [1–3].

Згідно з даними деяких авторів, рак грудної залози (РГЗ) належить до онкологічних захворювань, при яких порушення в системі гемостазу трапляються досить часто — у 2,0–17,6 % випадків залежно від стадії захворювання [4–6]. З цим узгоджуються і дані наших попередніх досліджень, де було показано, що у 50 % хворих на РГЗ в системі гемостазу виявлялися порушення гіперкоагуляційного характеру. У багатьох таких пацієнтів, навіть без помітних змін у коагуляційній ланці системи згортання крові, мали місце ознаки ДВЗ-синдрому (у 70 % від загальної кількості обстежених), що є потенційною загрозою розвитку тромбоембологічних ускладнень [7].

Першопричина цих порушень у онкологічних хворих полягає у високій агресивності так званих «ракових прокоагулянтів», які виділяються пухлиною та запускають коагуляційний каскад, що може призвести до розвитку тромбоембологічних ускладнень і виникнення гострого ДВЗ-синдрому [1]. Хірургічне втручання, яке усуває первинне джерело ракових прокоагулянтів, водночас стимулює активацію окремих ланок гемостазу, що посилює гемостатичні розлади [8, 9]. Крім того, добре відомий вплив іонізуючої радіації на систему гемостазу, яка може, навпаки, істотно знижувати рівень згортання крові та викликати глибокі порушення функціонального стану всієї системи гемостазу [10]. Отже, променева терапія (ПТ), яка є одним з основних методів лікування РГЗ, може додавати суттєвого внеску до вже існуючих порушень рідкого стану крові. Таким чином, у процесі протипухлинного лікування різні чинники із сильним, а іноді ще й протилежно спрямованим впливом на систему гемостазу, можуть викликати або посилювати глибокі гемостатичні розлади у хворих на РГЗ.

З викладеного випливає, що існує необхідність для профілактики і корекції гемоста-

тичних порушень включати до схем лікування онкологічних хворих препарати з антитромбогенними властивостями. Найдоцільнішим видається застосування м'яких, нетоксичних засобів природного походження, що регулюють фізіологічні процеси. З огляду на це ми запропонували як супровідну терапію використання біологічно активної добавки «Біполан» із вираженими антиоксидантними та антитромбогенними властивостями.

Численні спроби застосування антиоксидантів у лікуванні онкологічних хворих пояснюються тим, що, як відомо, організму пухлиноносія притаманне посилення вільнорадикальних процесів з паралельним зниженням активності й виснаженням тканинних фондів антиоксидантних систем [11], а також поглиблення цих зсувів під впливом іонізуючої радіації під час променевого лікування [12]. Це викликає численні ушкодження клітинних мембран, зокрема й ті, що призводять до розладів у системі згортання крові — зменшення синтезу простагліцину, посилення агрегації і адгезії тромбоцитів [13].

Біполан — це антиоксидант прямої дії, його видобувають за допомогою ферментативного гідролізу з м'яса культивованих молюсків Чорноморського басейну *Mutilus galloprovincialis* Lamarck [14]. Ефективність біполану пояснюється наявністю в його складі нативних, збалансованих природою концентратів біологічно активних речовин. Серед них гліколіпопептиди, гліконуклеопептиди, біоглікани, аміно-, ди- та моносахари, інсуліноподібні речовини, амінокислоти, таурин, вітаміни А, Е, РР, групи В, провітаміни, збалансований комплекс макро- та мікроелементів. Препарат абсолютно нешкідливий, не має побічних ефектів. Отримано дозвіл МОЗ України на використання біполану як харчової біодобавки (висновок № 7.09-266 від 17.04.1996, ТУ 19180341.001-96 і ТУ 001-96).

Метою даної роботи стала оцінка ефективності застосування природної біологічно активної антиоксидантної добавки «Біполан» як супровідної терапії для запобігання порушень та відновлення у системі коагуляційного гемостазу у хворих на РГЗ на етапі післяопераційного променевого лікування.

Методика дослідження

Для проведення дослідження було відібрано 47 пацієнтів віком 35–75 років з РГЗ І–ІІА стадій, у яких при первинному обстеженні виявлено розлади системи гемостазу з гіперкоагуляційною спрямованістю.

Порівняння проводили між двома групами хворих. До 1-ї (26 осіб) увійшли пацієнтки, які після проведення радикальної мастектомії за Пейті одержували ПТ (СОД 60 Гр) у супроводі загальноприйнятих антитромбогенних препаратів; 2-гу (21 особа) склали хворі на РГЗ, які водночас з курсом ПТ одержували супровідне лікування із застосуванням біоактивної природної добавки «Біполан» з антиоксидантною та антитромбогенною дією.

Добавку «Біполан» призначали одночасно з початком ПТ та хворі приймали її протягом усього курсу по 5 г тричі на день під час вживання їжі.

Хворих обстежували на 3 етапах комбінованого лікування:

1-й етап — під час первинного обстеження в стаціонарі, до оперативного втручання;

2-й — перед початком курсу післяопераційної ПТ;

3-й етап — після закінчення курсу ПТ.

У хворих обох груп на зазначених етапах комбінованого лікування вивчали стан коагуляційної ланки системи гемостазу за допомогою електрокоагулографії [15]. Аналізу підлягали 3 найбільш інформативні показники електрокоагулограми: T_1 і T , що відображують хронометричні параметри утворення активного тромбіну і повноцінного фібрину, та A_0 , який свідчить про щільність утворених фібринових згустків.

Паралельно з цим вивчали фібринолітичну ланку системи згортання крові — біохімічними методами визначали сумарну фібринолітичну активність [16], а також виконували паракоагуляційні тести — етаноловий і протамін-сульфатний [17]. Останні свідчили про наявність у крові розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) і продуктів деградації фібрину (ПДФ), що є ознакою розвитку паракоагуляційних процесів, характерних для ДВЗ-синдрому.

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

Статистично дані опрацьовували за допомогою пакета програм Statistika, аналіз альтернативних ознак виконували за Г.Ф. Лакінім [18].

Результати та їх обговорення

Дані, що свідчать про стан коагуляційного гемостазу в обстежених групах хворих, наведено у таблиці «Вплив супровідної терапії на рівні показників системи гемостазу у хворих на РГЗ, які отримували післяопераційну ПТ». Як бачимо, початкові показники 1-го етапу досліджень (до початку лікування) не мають вірогідних відмінностей у обох групах. Для них характерне зрушення коагуляційного потенціалу крові у бік гіперкоагуляції, про що свідчить вірогідне зниження величини показника T_1 в обох групах на 37 і 41 % відповідно ($p < 0,05$). Значення показника T у них знижувалося меншою мірою — на 10 і 12 %.

Це свідчить про скорочення всіх трьох фаз згортання крові. Утворені згустки фібрину відрізнялися пухккістю і нестабільністю, що демонструвало підвищення величини показника A_0 в 3 і 4 рази порівняно з контрольними величинами. Сумарна фібринолітична активність залишалася в межах контрольних значень в обох групах, що в даній ситуації підтверджувало дезорганізацію компенсаторних механізмів гемостатичного балансу. У крові хворих обох груп зустрічалися РФМК і ПДФ в 34,6–33,3 і 19,2–19,0 % випадків.

Радикальна мастектомія (2-й етап досліджень) викликала поглиблення гемостатичних порушень у хворих на РГЗ в обох групах. Значення показника T_1 знижувалися до 51,4 і 54,0 % від рівня контролю відповідно, як і величина T в обох групах, складаючи відповідно 78,5 і 80,1 % від рівня контролю. Знижувалися майже до рівня контролю відносно даних 1-го періоду і значення показника A_0 . Зменшення його до рівня контрольних значень на фоні скорочення часу перебігу всіх фаз згортання крові в цілому свідчило про посилення гіперкоагуляційних зрушень у крові обстежених хворих. Паралельно знижувалася сумарна фібринолітична активність (СФА) — в обох групах на 24–30 %. На 2-му етапі досліджень зростали прояви паракоагуляційних процесів: частість зустрічальності РФМК і ПДФ була однаковою в обох групах і становила в середньому 50,0 (РФМК) і 30,0 % (ПДФ).

На 3-му етапі досліджень (завершення курсу ПТ) між величинами показників досліджуваних груп було виявлено відмінності. У групі хворих, які одержували тільки ПТ, спостерігалася тенденція до нормалізації рівнів показників згортальної системи крові, хоч певні зрушення коагуляційного потенціалу крові у бік гіперкоагуляції ще зберігалися. Значення показника T_1 було вірогідно вищим, ніж на 2-му етапі досліджень, хоч не досягало рівня контрольних значень — 78 проти 51 %. Величина показника T наближалася до рівня контролю. Однак у хворих даної групи знов зменшувалася щільність фібринових згустків — рівень показника A_0 зростав у 6 разів порівняно з контрольними значеннями.

Фібринолітична ланка згортальної системи крові залишалася пригніченою — рівень показника СФА знизився на 26 %. Таким чином, на цьому етапі зрушення гіперкоагуляції були зумовлені пригніченням фібринолітичних процесів. Паракоагуляційні тести у пацієнток даної групи залишалися позитивними в 42,3 % випадків, а це свідчило про загрозу розвитку ДВЗ-синдрому, яка зберігалася майже у половини всіх обстежених.

Застосування супровідної терапії за допомогою біоактивної добавки природного походження з антиоксидантною і антитромбогенною дією впродовж усього курсу ПТ істотно впливало на коагуляційний статус пацієнток з РГЗ (2-га група). У цій групі на 3-му етапі досліджень фіксували нормалізацію рівнів усіх показників електрокоагулограми (T_1 , T і A_0), СФА крові також відновлювалася до рівня контрольних значень. Частота зустрічальності у крові хворих даної групи РФМК була мінімальною — 9,5 %, а протамін-сульфатний тест, що свідчить про наявність у крові ПДФ, — негативним у всіх обстежених.

Таким чином, застосування біодобавки «Біполан» з властивою їй вираженою антиоксидантною і антитромбогенною дією як супровідного терапевтичного засобу при проведенні променевого лікування позитивно впливало на стан коагуляційної ланки системи

гемостазу. У групі хворих, що одержували цей комплекс, наприкінці променевого лікування нормалізувалися рівні всіх досліджених показників системи гемостазу, знижувалися прояви паракоагуляційних процесів і ризик загрози проявів ДВЗ-синдрому.

Позитивний вплив даної добавки на стан гемостазу пояснюється як її безпосередньою дією, що сприяє зниженню згущення крові, так і іншими властивостями біполану. Антиоксидант прямої дії, біполан, запобігає посиленню розвитку процесів пероксидації [19], що є пусковим механізмом цілої низки метаболічних ушкоджень, які зумовлюють деструктивні зміни в мембранах клітин і призводять до розладу функціонування цілих систем, зокрема і гемостатичної.

Антиоксидантні речовини, здатні вбудовуватися в мембрани тромбоцитів і ендотеліоцитів кровоносних судин, інгібують синтез тромбосанів і циклічних ендоперекисів, підвищують простациклінову активність судинної стінки, тобто значною мірою запобігають агрегації тромбоцитів [20].

Висновки

1. Застосування біполану як супровідної терапії при проведенні курсу післяопераційного променевого лікування хворих на РГЗ

Вплив супровідної терапії на рівні показників системи гемостазу у хворих на РГЗ, які отримували післяопераційну ПТ

Influence of accompanying therapy on the parameters of homeostasis in patients with BC during post-operative RT

Показник	Контроль (n = 15)	1-ша група (n = 26), етап			2-га група (n = 21), етап			
		I, вихідний рівень	II, до ПТ	III, після ПТ	I, вихідний рівень	II, до ПТ	III, після ПТ	
T_1 , хв	Серед.	4,18 ± 0,35	2,64 ± 0,31*	2,15 ± 0,38*	3,22 ± 0,15*	2,49 ± 0,74*	2,24 ± 0,59*	4,16 ± 0,17**
	Мед.	4,14	2,47	2,09	3,18	2,44	2,19	4,23
T, хв	Серед.	4,81 ± 0,44	4,24 ± 0,23	3,78 ± 0,31	4,06 ± 0,25	4,33 ± 0,25	3,86 ± 0,58	4,83 ± 0,57
	Мед.	4,69	4,28	3,82	4,15	4,27	4,02	4,65
A_0 , умов. од.	Серед.	0,1 ± 0,008	0,29 ± 0,08	0,16 ± 0,05	0,62 ± 0,05	0,4 ± 0,05*	0,16 ± 0,05	0,1 ± 0,008**
	Мед.	0,01	0,35	0,16	0,65	0,37	0,25	0,1
СФА, умов. од.	Серед.	27,6 ± 0,69	27,72 ± 1,67	21,02 ± 1,47*	20,66 ± 1,59*	28,41 ± 1,39	19,44 ± 1,48*	29,41 ± 1,46**
	Мед.	27,5	26,94	20,31	20,86	29,2	20,36	28,89
Етаноловий тест, част. зустр., %	0	34,6 ± 9,3*	50,0 ± 9,8*	42,3 ± 9,7*	33,3 ± 10,3*	52,4 ± 10,9*	9,5 ± 6,4**	
Протамін-сульфатний тест, част. зустр., %	0	19,2 ± 7,7	30,8 ± 9,1*	42,3 ± 9,7*	19,0 ± 8,7	33,3 ± 10,3*	0	

Примітка. Різниця вірогідна: * — відносно контролю; ** — між величинами показників у 1-й та 2-й групах на аналогічних етапах дослідження.

позитивно впливає на стан системи коагуляційного гемостазу та істотно знижує тромбогенний потенціал.

2. У групі хворих, що одержували цей комплекс, наприкінці дослідження нормалізувалися всі рівні показників гемостазу і практично у всіх хворих зникали ознаки процесів паракоагуляції.

3. Запобігання розвитку паракоагуляційних процесів свідчить про зниження проявів ДВЗ-синдрому, що мінімізує ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень.

4. Позитивний вплив на відновлення системи коагуляційного гемостазу визначає доцільність включення до комплексного антибластомного лікування препаратів з антиоксидантною і антитромбогенною спрямованістю.

Література

1. Баркаган З.С. // *Тер. архив.* — 1997. — № 7. — С. 65–67.
2. Kakkar A.K., Williamson R.C.N. // *Semin. in Thrombos. and Hemostas.* — 1999. — Vol. 25, № 2. — P. 239–243.
3. Воробьева Л.И. // *Онкол.* — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 70–73.
4. Cooldnough L.T., Saito H., Manni A. et al. // *Cancer.* — 1984. — Vol. 54. — P. 1264–1268.
5. Livine M.N. // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 78. — P. 133–136.
6. Булавкин Ю.В., Курашвили Л.В., Беседина Н.Ф., Ситникова С.А. // *Рос. онкол. журн.* — 2003. — № 5. — С. 28–32.
7. Симонова Л.І., Білогурова Л.В., Пушкар С.М., Радзішевська Є.Б. // *УРЖ.* — 2004. — Т. XI, вип. 4. — С. 399–403.
8. Савельев В.С. // *Хирургия.* — 1999. — № 6. — С. 60–63.
9. Clagget J.P., Reisch J.S. // *Am. Surg.* — 1988. — Vol. 208. — P. 227–240.
10. Балуда В.П., Бродский Р.А., Володин В.М. и др. *Радиация и гемостаз.* — М.: Энергоиздат, 1986. — 160 с.
11. Савина Е.В., Слонимская Е.М., Кондакова И.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2001. — № 1. — С. 20–22.
12. Абрамова Л.П., Симонова Л.І., Мясоєдов В.В. // *УРЖ.* — 2004. — Т. XI, вип. 1. — С. 36–39.
13. Симонова Л.І., Абрамова Л.П., Гертман В.З. *Взаємозв'язок окремих ланок гомеостазу хворих на рак грудної залози в процесі променевої терапії.* // *Зб. наук. праць спієроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика.* — К., 2002. — № 11, ч. 2. — С. 712–715.
14. Пат. №17362 UA, МПК A23J1/04. *Спосіб одержання білково-вуглеводного мідійного концентрату* / Губанова А.Г. (UA), Бітютська О.Є (UA), Яшина Л.О. (UA), Симонова Л.І. (UA), Христофрезен Г.С. (UA), Пушкар С.М (UA). — З. №96114414; заявл. 26.11.1996; опубл. 15.04.1997.
15. *Диагностика изменений в системе свертывания крови и фибринолизе методом электрокоагулографии на этапах хирургического и комбинированного лечения онкологических больных для своевременной их коррекции: Метод. рекомендации* / П.Д. Беляков, Е.М. Левитэ, О.Н. Конюхова, Р.С. Георгиева, Г.А. Мочалова — М., 1982. — 19 с.
16. Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А. // *Лаборат. дело.* — 1978. — № 10. — С. 587–588.
17. *Медицинские лабораторные технологии* // Под ред. А.И. Карпицкого. — СПб, 1999. — Т. 2. — С. 268.
18. Лакин Г.Ф. *Биометрия.* — Изд. 2-е. — М.: Высш. шк., 1973. — 169 с.
19. Симонова Л.И., Абрамова Л.П., Гертман В.З. и др. *Сопроводительная терапия биооксидантами растительного и животного происхождения лучевого лечения рака грудной железы* // *Матер. III съезда онкол. стран СНГ.* — Минск, 2004. — С. 349–350.
20. Барабой В.А., Сутковой Д.А. *Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии.* — К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. — 220 с.

Надходження до редакції 02.06.2008.

Прийнято 09.06.2008.

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