

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА В ВОССТАНОВЛЕНИИ
ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Аннотация. Изучено состояние системы гемостаза у больных раком молочной железы в пред- и послеоперационном периоде, влияние мексидола на гемостаз у больных раком молочной железы после радикальной мастэктомии. Показано, что исследуемый препарат устраняет индуцированные оперативным вмешательством нарушения гемостаза, повышает активность антитромбина III, восстанавливает фибринолитические свойства крови, снижает послеоперационные осложнения. Последнее предопределяет целесообразность использования мексидола в комплексной терапии при лечении рака молочной железы.

Ключевые слова: мексидол, сосудисто-тромбоцитарный и плазменный гемостаз, антитромбин III, фибринолиз.

Abstract. The state of hemostasis in patients with breast cancer in pre-and postoperative period, the influence of mexidol on hemostasis in patients with breast cancer after radical mastectomy are studied. It is shown that the investigational drug eliminates induced by surgical intervention hemostatic disorders, increases the activity of antithrombin III, restores the fibrinolytic properties of blood, reduces postoperative complications. Last prejudice the feasibility of using mexidol in the complex therapy in the treatment of breast cancer.

Keywords: mexidol, doxorubicin, vascular-platelet and plasma hemostasis, antithrombin III, fibrinolysis.

Несмотря на систематическое многолетнее снижение заболеваемости и смертности раком молочной железы, для многих стран мира, включая Россию, эта патология остается одной из наиболее серьезных медицинских и социально-экономических проблем. Рак молочной железы занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин. Показатель заболеваемости раком молочной железы составляет 40,9 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость раком молочной железы увеличивается с возрастом, начиная с 40 и достигая пика в 60–65 лет. Успешное лечение таких больных зависит не только от совершенствования оперативной техники, но и от адекватной фармакологической коррекции нарушений гомеостаза в послеоперационном периоде [1–3]. Важную роль при этом играет состояние системы свертывания и противосвертывающих механизмов, так как накопленный экспериментальный и клинический материал свидетельствует о связи между опухолевой прогрессией и нарушениями функций этих систем. В последние годы эта связь изучается в онкологии не только как теоретическая проблема. Особый интерес представляют для специалистов перспективы лекарственного воздействия на систему свертывания, механизмы, поддерживающие жидкое состояние крови и фибринолиза, для профилактики послеоперационных осложнений и развития вторичных опухолей [4–6].

Авторы поставили цель изучить систему гемостаза у больных раком молочной железы, выявить характер гемостатических нарушений (предтромботических состояний и коагулопатий геморрагического характера) до и после операции, определить зависимость функционального состояния системы свертывания крови от процессов метастазирования.

Материалы и методы исследования

Исследовали показатели гемостаза у 65 больных, из которых 35 больным проводилась радикальная мастэктомия, а 30 больным проводилась коррекция мексидолом в послеоперационном периоде. Возраст больных раком молочной железы от 40 до 74 лет. Исследования больных с мастэктомией проводили при поступлении в стационар, перед операцией, после операции на первые, третьи, пятые, седьмые сутки и при выписке. Кровь брали из локтевой вены. В качестве контроля исследовали кровь 30 здоровых людей в возрасте от 40 до 60 лет. Проводились комплексные исследования функционального состояния свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической системы крови по стандартным методикам.

Статистическую обработку результатов экспериментальных исследований проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента (Гельман В. Я., 2002) на персональном компьютере IBM PC/Pentium с использованием программы Microsoft Excel. Степень достоверности различий показателей определяли в каждой серии по отношению к интактным животным (p_0). Находили достоверность различий показателей в сериях цитостатической терапии с коррекцией и без коррекции (p_0 , p_1). Явление считали достоверным при $p < 0,05$ (0,01; 0,001).

Результаты показателей гемостаза больных раком молочной железы при поступлении I, IIА, IIБ, IIВ стадий и здоровых людей представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у больных раком молочной железы наблюдается активация гемостатического потенциала крови, что подтверждается статистически значимым укорочением времени свертывания цельной крови на 22,7 %, времени свертывания крови в условиях сниженного контакта со стеклом – на 15,3 %, каолинового времени тромбоцитарной плазмы – на 15,2 %. У больных раком молочной железы значительно сокращалось время свертывания гепаринизированной плазмы, т.е. повышалась толерантность плазмы к гепарину на 46,2 %: от $725 \pm 7,93$ до $403 \pm 9,1$ с ($p < 0,001$), по сравнению со здоровыми донорами. Показания данного теста в наибольшей степени зависят от содержания в плазме антитромбина III (АТ III), дефицит которого резко ослабляет гиперкоагуляционный эффект гепарина. У больных данной группы регистрировалось статистически значимое снижение активности антитромбина III на 18,2 %. Количество фибриногена у онкобольных увеличивалось на 49,38 %: от $2,43 \pm 0,05$ г/л до $3,63 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,001$).

Проведенные исследования показали, что у большинства больных, страдавших злокачественными опухолями молочной железы, имелись нарушения системы свертывания крови, выражающиеся гиперкоагуляцией. У 20 % обследованных больных этой группы мы не обнаружили значительных отклонений от нормальных показателей, кроме увеличения количества фибриногена и повышения толерантности плазмы к гепарину. Следовательно,

и у них такие изменения показателей свертывания крови не снижают опасности тромбоэмболических осложнений. На фоне повышенной активности свертывающей и снижения противосвертывающих звеньев системы гемостаза и фибринолиза возникает состояние, которое должно расцениваться как депрессивное, усугубляющее гиперкоагуляцию. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что изменения в тканях неопластического характера имеют отражение на функциональном состоянии системы свертывания крови. Во многих работах указывается на опасность, нередко смертельную, тромбозов, эмболий и кровотечений у больных злокачественными новообразованиями, которые объясняются коагуляционной активностью опухоли [7, 8]. Так, на 474 вскрытиях умерших от рака тромбоэмболии обнаружены у 68, что составляет 14,3 %. Установлено, что тромбофлебиты при злокачественных новообразованиях могут быть как ранними, так и поздними симптомами заболевания [9, 10].

Таблица 1

Показатели гемостаза у больных раком молочной железы
при поступлении и здоровых людей

Показатели	Здоровые $n = 30$	Больные $n = 35$
Время свертывания крови по Ли-Уайту, с	$520,0 \pm 10,4$	$402,0 \pm 8,9$ $p < 0,05$
Время рекальцификации обычной плазмы, с	$128,3 \pm 5,1$	$100,0 \pm 3,2$
Силиконовое время обычной плазмы, с	$236,0 \pm 3,2$	$200,0 \pm 2,3$ $p < 0,05$
Каолиновое время тромбоцитарной плазмы, с	$93,0 \pm 2,9$	$78,9 \pm 3,4$ $p < 0,05$
Каолиновое время бестромбоцитарной плазмы, с	$121,0 \pm 4,5$	$100,2 \pm 3,5$
Кефалин-каолиновое время плазмы, с	$52,5 \pm 1,7$	$45,0 \pm 1,7$ $p < 0,05$
Тромбиновое время тромбоцитарной плазмы, с	$23,4 \pm 0,3$	$21,2 \pm 0,5$
Фибриноген, г/л	$2,43 \pm 0,05$	$3,63 \pm 0,02$ $p < 0,001$
Активность АТ III после 3 мин инкубации, с	$44,5 \pm 1,41$	$36,4 \pm 2,23$ $p < 0,05$
Время свободного гепарина, с	$8,5 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,4$
Толерантность плазмы к гепарину, с	$725,0 \pm 7,93$	$403,0 \pm 9,1$ $p < 0,001$
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	$126,0 \pm 4,4$	$135,0 \pm 5,3$
Фибриноген В	—	—/+

Авторы исследовали функциональное состояние свертывающей, анти-свертывающей и фибринолитической систем крови у больных раком молочной железы в зависимости от стадии распространения опухолевого процесса. Из 35 больных с I стадией опухолевого процесса было две женщины, со IIА стадией – 10, со IIВ стадией – 11, с IIС стадией – 12. У больных раком молочной железы со IIВ стадией имелись метастазы в одиночные подмышечные лимфатические узлы, у больной с IIС стадией – метастазы в подмышечную, подлопаточную, подключичную области и в область надключичной ямки.

Результаты изучения гемостаза у больных с метастазами ПБ и ПББ стадий (23 больных) и без метастазов I и ПА стадий (12 больных) у больных раком молочной железы приведены в табл. 2.

Таблица 2
Показатели системы свертывания крови у больных раком молочной железы без метастазов и с метастазами в регионарные лимфатические узлы

Показатели	Больные раком молочной железы	
	без метастазов <i>n</i> = 12	с метастазами <i>n</i> = 23
Время свертывания цельной крови, с	420,0 ± 7,8	329,0 ± 10,0 <i>p</i> < 0,01
Время рекальцификации обычной плазмы, с	99,5 ± 5,3	101,6 ± 1,8
Силиконовое время плазмы, с	199,0 ± 1,5	203,6 ± 1,3
Каолиновое время тромбоцитарной плазмы, с	78,5 ± 3,7	73,6 ± 3,1
Каолиновое время бестромбоцитарной плазмы, с	101,1 ± 3,6	96,4 ± 3,3
Кефалин-каолиновое время плазмы, с	45,6 ± 1,8	41,0 ± 1,6 <i>p</i> < 0,05
Тромбиновое время плазмы, с	21,3 ± 0,2	20,8 ± 0,2
Толерантность плазмы к гепарину, с	415,6 ± 9,0	353,3 ± 9,2 <i>p</i> < 0,05
Фибриноген, г/л	3,41 ± 0,03	4,49 ± 0,02 <i>p</i> < 0,001
Активность АТ III после 3 мин инкубации, с	38,17 ± 2,3	29,37 ± 1,43 <i>p</i> < 0,01
Время свободного гепарина, с	7,9 ± 0,2	7,5 ± 0,1
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	133,5 ± 5,3	141,3 ± 5,1
Этаноловый тест	–	–
Протамин-сульфатный тест	–	–
Фибриноген В	–	+

Примечание. *p* – достоверность различий показателей гемостаза больных с метастазами относительно больных без метастазов.

Из табл. 2 следует, что у больных раком молочной железы с метастазами в регионарные лимфатические узлы система свертывания отвечала более выраженным потенциалом, что подтверждается статистически значимым укорочением времени свертывания цельной крови на 21,7 %, кефалин-каолинового времени – на 10 %, снижением толерантности плазмы к гепарину – на 15 %, активности АТ III – на 23,1 %. Количество фибриногена у больных данной группы статистически значимо превышало показатель у больных без метастазов на 31,7 %. Положительная реакция на фибриноген В в группе больных с метастазами указывает на внутрисосудистую активацию свертывающей системы крови.

Таким образом, сопоставляя показатели у больных раком молочной железы, осложненным метастазами и неосложненным, авторы установили более глубокие гемокоагуляционные нарушения у больных раком молочной железы с метастазами. Если в группе больных без метастазов сдвиги в системе свертывания крови расцениваются как гиперкоагуляция, то у больных с метастатическими процессами состояние предтромбоза более выраженное и опас-

ность тромбоэмболических осложнений выше. У больных с метастазами в силу увеличения тромбопластической активности опухолевой ткани, снижения активности противосвертывающих механизмов и фибринолиза создаются более вероятные условия для образования тромбогенно-онкогенных эмболов и их задержки в микрососудах с морфофункциональными повреждениями и формированием новых очагов опухолевого процесса.

Для выявления нарушений гемостаза у больных раком молочной железы проводились комплексные исследования функционального состояния свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системы крови на первые, третьи, пятые и седьмые сутки после оперативного вмешательства и при выписке.

Результаты исследований гемостатического потенциала крови больных первой группы представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели свертывания крови у больных раком молочной железы до и после операции

Показатели	Перед операцией	После операции				
		1-й день	3-й день	5-й день	7-й день	При выписке
1	2	3	4	5	6	7
Время свертывания крови по Ли-Уайту, с	383,1 ± 7,3	310,2 ± 8,4 $p < 0,05$	308 ± 7,5	301 ± 7,3	325,7 ± 6,4	357,3 ± 8 $p < 0,01$
Время рекальцификации обычной плазмы, с	95 ± 4,2	82 ± 2,8 $p < 0,05$	80 ± 3,4	77 ± 2,8	82 ± 3,1	96 ± 4,5 $p < 0,01$
Силиконовое время обычной плазмы, с	180 ± 5,4	150 ± 3,4 $p < 0,05$	150 ± 5,1	146 ± 4,2	170 ± 5,1 $p < 0,01$	185 ± 4,8 $p < 0,05$
Каолиновое время тромбоцитарной плазмы, с	70,1 ± 4,4	66,3 ± 3,8	63,7 ± 4,3	60,2 ± 4,8	68,4 ± 5,1	74,3 ± 4,8
Каолиновое время бестромбоцитарной плазмы, с	91,4 ± 3,4	86,3 ± 4,3	80,4 ± 4,2	80 ± 3,4	91,5 ± 4,1	97 ± 4,3 $p < 0,05$
Кефалин-каолиновое время плазмы, с	40 ± 2,1	36,7 ± 2,3 $p < 0,05$	31,4 ± 2,8	32,3 ± 1,9	35,6 ± 1,8	42 ± 2,1 $p < 0,01$
Фибриноген, г/л	3,97 ± 0,02	2,90 ± 0,05 $p < 0,001$	3,0 ± 0,03	3,32 ± 0,02 $p < 0,01$	3,49 ± 0,04 $p < 0,05$	3,42 ± 0,02 $p < 0,01$
Тромбиновое время тромбоцитарной плазмы, с	22,3 ± 0,3	27,1 ± 0,2 $p < 0,01$	26,7 ± 0,3	23,3 ± 0,3 $p < 0,01$	24,2 ± 0,2 $p < 0,01$	24,4 ± 0,3 $p < 0,01$

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7
Толерантность плазмы к гепарину, с	$400 \pm 10,1$	$304 \pm 3,2$ $p < 0,01$	$290 \pm 6,7$	$260 \pm 5,3$ $p < 0,01$	$300 \pm 4,7$	$510 \pm 3,1$ $p < 0,05$
Время свободного гепарина, с	$7,8 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,2$ $p < 0,05$	$5,9 \pm 0,3$ $p < 0,05$	$5,8 \pm 0,1$ $p < 0,05$	$6,4 \pm 0,3$	$7,2 \pm 0,1$ $p < 0,001$
Активность АТ III после 3 мин инкубации, с	$36,3 \pm 2,43$	$32,8 \pm 1,43$	$29,1 \pm 1,23$	$27,7 \pm 2,1$ $p < 0,05$	$32,4 \pm 1,8$	$39,7 \pm 1,7$ $p < 0,05$
Активность АТ III после 6 мин инкубации, с	$66,8 \pm 1,32$	$60,7 \pm 1,37$ $p < 0,05$	$60,7 \pm 1,37$	$57,3 \pm 2,1$	$63,1 \pm 1,8$	$70,7 \pm 1,3$ $p < 0,01$
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	$132,2 \pm 5,1$	$104,5 \pm 7,1$ $p < 0,01$	$111,7 \pm 7,8$	$128,9 \pm 6,7$ $p < 0,05$	$130,3 \pm 5,3$ $p < 0,05$	$125,3 \pm 5,1$ $p < 0,05$
Этаноловый тест	–	2+	+	+	–	+/+
Протамин-сульфатный тест	–	2+	+	+	+	+/+
Фибриноген В	–/+	2+	2+	+	–	–

Примечание. Данные после операции (первый день) сопоставлены с данными перед операцией, на третий, пятый, седьмые дни и при выписке.

Как видно из табл. 3, на различных этапах послеоперационного периода авторами отмечены более глубокие нарушения в системе свертывания крови, особенно проявляющиеся в первый день после операции и в конце первой недели послеоперационного периода. В первый день после хирургического вмешательства по сравнению с данными коагулограммы до операции статистически значимо ускорялось время свертывания цельной крови на 19,1 %, время рекальцификации плазмы – на 13,7 %; уменьшалось время свертывания крови в условиях сниженного контакта со стеклом на 16,7 %. Количество фибриногена снижалось на 27 %: от $3,97 \pm 0,02$ до $2,90 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,001$). Исследования показали, что в первый день после оперативного вмешательства статистически значимо повышалась толерантность плазмы к гепарину на 24 %, снижалась активность АТ III на 9,1 % и время свободного гепарина на 15,4 %.

Резкой активации в первый день после радикальной мастэктомии подвергалась фибринолитическая система, и это проявлялось в статистически значимом укорочении времени фибринолиза на 21,1 %. В это же время наблюдалась положительная реакция на наличие в плазме мономерных комплексов.

Проведенные исследования показали, что у больных раком молочной железы в первый день после операции активировалась свертывающая система при одновременном истощении запасов АТ III, снижении активности гепарина и других противосвертывающих механизмов, зависящих от активности АТ III.

Исследования показали, что на протяжении последующих пяти дней послеоперационного периода опасность тромбоэмболических осложнений существовала практически у всех оперированных больных. На пятый день опасность возникновения тромбоза не исчезала, так как показатели коагулограммы практически не изменялись.

Выявленная авторами при раке молочной железы гиперкоагуляция в послеоперационном периоде сопровождалась высоким содержанием фибриногена в плазме. Количество фибриногена в плазме оставалось высоким на протяжении семи дней послеоперационного периода с тенденцией увеличиваться на 14,4 % на пятый день и на 20,3 % на седьмой день относительно первого послеоперационного дня. Следовательно, несмотря на то, что опухоль удалена, предтромботическое состояние еще остается. Кроме того, на фоне общего увеличения фибриногена у большинства обследованных больных раком молочной железы в послеоперационном периоде были обнаружены и качественные изменения фибриногена – появление фибриногена В, хотя он уменьшался по мере отдаления от дня операции.

На пятый день послеоперационного периода тенденция к инаktivации противосвертывающей системы сохранялась и выражалась в статистически значимом повышении толерантности плазмы к гепарину на 14,5 % по сравнению с данными на первый день после операции. Активность АТ III и время свободного гепарина статистически значимо снижались на 15,5 и 12,1 %.

В послеоперационном периоде у больных раком молочной железы наблюдалось угнетение фибринолитической активности. На пятый день время фибринолиза статистически значимо удлинялось на 23,3 % по сравнению с первым днем после операции. На седьмые сутки после радикальной операции фибринолитическая активность крови еще больше угнеталась, время эуглобулинового фибринолиза увеличивалось до $130,3 \pm 5,3$ мин ($p < 0,05$), в первый день после операции показатель составлял $104,5 \pm 7,1$ мин. После радикальной мастэктомии постепенно уменьшалась концентрация фибриногена В, но этаноловый и протамин-сульфатный тесты были положительны всегда.

Таким образом, определение пдф/ПДФ имеет как диагностическое, так как обнаруживается в сыворотке больных с прогрессирующим раком или распространенными метастазами, так и прогностическое значение при лечении.

Следовательно, опасность тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде у исследуемых больных существовала практически у всех оперированных больных, особенно в первую неделю после хирургического вмешательства. У этих больных после удаления опухолей наряду с процессами метастазирования и диссеминации опухолевых клеток увеличивалась угроза послеоперационного тромбоза, которая приходилась, по данным исследования коагулограмм, в большей степени на пятый день послеоперационного периода. Профилактика внутрисосудистого тромбообразования в послеоперационном периоде сохраняет свою значимость.

Дальнейшие исследования состояния системы свертывания в послеоперационном периоде после радикальной мастэктомии показали, что начиная с седьмого дня послеоперационного периода к 12–15 дню показатели коагулограммы у всех больных практически возвращались к исходному уровню.

Таким образом, результаты исследований показали, что на первой неделе послеоперационного периода значительно нарушается равновесие между свертывающей и антисвертывающей системами крови. Активность антисвертывающих факторов крови падает (уменьшается концентрация свободного гепарина и фактора АТ III), одновременно возрастает активность свертывающей системы крови (увеличивается количество фибриногена, ускоряется время свертывания крови), что приводит у большинства больных к гиперкоагуляции крови.

Указанные изменения создают в послеоперационном периоде определенную опасность возникновения внутрисосудистого тромбоза и эмболии и должны учитываться врачами при подготовке больных к операции и после операции.

Следующим этапом исследований гемостаза больных раком молочной железы было проследить за течением послеоперационного периода больных раком молочной железы, которым дополнительно вводили мексидол (5 % раствор 2 мл) в/в по 100 мг два раза в сутки десять дней.

На фоне мексидола число больных с повышенными значениями каолинового и каолин-кефалинового времени сократилось со 100 % в контроле до 75,5 и 65,5 % – на первые, 50 и 45 % – на третьи сутки послеоперационного периода.

Во второй группе число больных с повышенными значениями ПТИ уменьшилось с 70,5 до 15,5 %.

Развитие гиперфибриногенемии практически равнозначно было отмечено у больных обеих групп.

Однако в целом на фоне мексидола общее число пациентов со сниженными показателями АТ III составило 60,0 %, тогда как в группе контроля эти изменения отмечены у всех пациентов. С целью выявления растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), являющихся индикатором ДВС-синдрома, использовали этаноловый и протамин-сульфатный тесты. Повышение РФМК было установлено практически у всех больных в первой группе, тогда как у больных второй группы значения этого показателя были изменены у 50,0 % больных в различные сроки исследования, при выписке этаноловый и протамин-сульфатный тест были 100 % отрицательны.

Оценку фибринолитической активности крови осуществляли по показателям эуглобулинового фибринолиза. Время лизиса эуглобулинового сгустка в первой группе было ускорено у 60,0 % больных в первые сутки после операции и замедлено у 50 % больных на пятые и седьмые сутки. На фоне мексидола в первые сутки после операции активации фибринолиза не наблюдалось, но на пятые, седьмые сутки выявлялась депрессия фибринолиза в 20 %.

По мере отдаления от дня операции в первой группе существенные изменения претерпевала толерантность плазмы к гепарину: этот показатель увеличивался на 15,3 % на седьмой день и на 96,1 % – при выписке по сравнению с пятым днем после операции. Толерантность плазмы к гепарину во второй группе значительно уменьшалась уже с первого дня после операции, что говорит об активации механизмов противосвертывающей системы. Активность АТ III увеличивалась на 16,9 и 22,5 % на седьмой день и при выписке в первой группе, во второй группе этот показатель увеличивался с третьего дня после операции в среднем на 45 %. Время свободного гепарина в первой

группе увеличивалось на 10,3 и 24,1 % на седьмой день и при выписке, во второй группе показатель повышался на 20 и 40 %.

Таким образом, мексидол не ухудшает состояние гемостаза после проводимой мастэктомии и уменьшает число пациентов с гиперкоагуляцией.

Проведенные исследования показали, что 13,3 % (двое больных из 15) оперативных вмешательств по поводу рака молочной железы в первой исследуемой группе были осложнены тромбообразованиями – тромбоз поверхностных вен левой голени на третьи сутки после мастэктомии по Холстеду и множественный тромбоз в операционной ране к концу первых суток после мастэктомии по Мадену. Была проведена терапия антикоагулянтами, что предотвратило дальнейшее тромбообразование. Все исследуемые больные принадлежали к IIА стадии распространенности опухолевого процесса. У больных с IIIВ, IVВ стадиями осложнений не наблюдалось. Этим больным проводилась антиоксидантная терапия. Авторы могут предположить, что в данном случае антиоксидантная терапия сыграла немаловажную роль в профилактике внутрисосудистого тромбообразования в послеоперационном периоде.

Проведенные наблюдения показали, что применение адъювантной антиоксидантной терапии при комплексном лечении злокачественных опухолей восстанавливали функциональный статус гемостаза, что в целом сыграло немаловажную роль в профилактике внутрисосудистого тромбообразования в послеоперационном периоде.

Таким образом, включение мексидола в комплексную программу реабилитации больных раком молочной железы корректирует побочные эффекты проводимой цитопенической терапии, уменьшая частоту и выраженность тошноты и рвоты, лейкопении, тяжелой нейтропении. Мексидол уменьшал частоту нарушений гемостаза по гиперкоагуляционному типу и восстанавливал фибринолитические свойства крови.

Список литературы

1. **Деденков, А. Н.** Прогнозирование реакции опухолей на лучевую и лекарственную терапию / А. Н. Деденков, И. И. Пелевина. – М. : Медицина, 1987. – 105 с.
2. **Сосновская, Т. Б.** Применение различных программ парентерального питания в послеоперационный период у онкологических больных / Т. Б. Сосновская, А. А. Соколов // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 2. – С. 43–44.
3. **Сомонова, О. В.** Профилактика нарушений системы гемостаза у онкологических больных, получавших химиотерапию / О. В. Сомонова, А. В. Маджуга, А. Л. Елизарова, Г. Н. Зубрихина // IV Съезд онкологов и радиологов СНГ : тезисы докладов. – Баку, 2006. – С. 450–452.
4. **Маджуга, А. В.** Патогенез, диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза у больных злокачественными новообразованиями / А. В. Маджуга, О. В. Сомонова, А. Л. Елизарова // V Российская онкологическая конференция. – М., 2001.
5. **Макаров, В. А.** Влияние сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты с антиоксидантами на клеточный и плазменный гемостаз / В. А. Макаров, Г. Н. Петрухина, М. Н. Ремов, Н. Т. Мифтахова, М. К. Кузьмич, В. Г. Попов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65. – № 6. – С. 32–36.
6. **Смирнов, О. Н.** Влияние мексидола на показатели гемостаза у больных раком молочной железы в процессе цитостатической терапии / О. Н. Смирнов, Л. В. Курашвили, В. Э. Олейников, Ю. В. Булавкин, Е. Н. Тумаева // Российский онкологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 37–40.

7. **Maiolo, A.** Hemostasis and cancer: tumor cells induce the expression of tissue factor-like procoagulant activity on endothelial cells / A. Maiolo, A. Tua, G. Grignani // *Haematologica*. – 2002. – V. 87. – P. 624–628.
8. **Mitchell, W. H.** Coagulation problems in patients with cancer / W. H. Mitchel, B. J. Parson, J. Althaus // *Journal of Surgical Oncology*. – 2006. – V. 13. – P. 323–327.
9. **Бергут, Ф. А.** Функция системы свертывания и фибринолиза в процессе роста и метастазирования злокачественных новообразований / Ф. А. Бергут // *Советская медицина*. – 1976. – № 4. – С. 45–57.
10. **Rickles, F. R.** The role of the hemostatic system in tumor growth, metastasis, and angiogenesis; tissue factor is a bifunctional molecule capable of inducing both fibrin deposition and angiogenesis in cancer / F. R. Rickles, M. Shoji, K. Abe // *Int. J. Hematol.* – 2001. – V. 73. – P. 145–150.

Микуляк Надежда Ивановна

кандидат биологических наук, доцент,
заведующая кафедрой физиологии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет

E-mail: normphys@mail.ru

Mikulyak Nadezhda Ivanovna

Candidate of biological sciences,
associate professor, head of sub-department
of human physiology, Medical Institute,
Penza State University

Русейкин Николай Сергеевич

кандидат медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нормальной
физиологии, Медицинский институт,
Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева

E-mail: normphys@mail.ru

Ruseykin Nikolay Sergeevich

Candidate of medical sciences,
professor, head of sub-department
of normal physiology, Mordovia State
University named after N. P. Ogarev

УДК 612.1. 616-006-085

Микуляк, Н. И.

Патогенетическое обоснование применения мексидола в восстановлении основных показателей функционального состояния системы гемостаза у больных раком молочной железы / Н. И. Микуляк, Н. С. Русейкин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 3 (15). – С. 44–53.