

*С.В. ВЕРЬОВКА, О.П. ГОЛОБОРОДЬКО, О.Й. КИЗИМ,
Ю.Г. КЛИСЬ, Н.В.ЗАЙЦЕВА*

ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОНЕНТІВ СИСТЕМ ПРОТЕОЛІЗУ ТА ГЕМОСТАЗУ В ПЛАЗМІ КРОВІ У ХВОРИХ ІЗ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ДО І ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ

*Лаб. біохімії (зав. – д-р біол. наук С.В. Верьовка) та онкол. відділ.
(зав. – д-р мед. наук Е.В. Лукач) ДУ «Інститут отоларингології ім. проф.
О.С. Коломійченка АМН України» (дир. – чл.-кор. АМНУ Д.І. Заболотний)*

В Україні щорічно діагностується біля 7000 випадків ЛОР-онкологічної патології, що складає 7,8% від загальної онкозахворюваності [13]. Результати аналізу онкологічного ураження верхніх дихальних шляхів у населення Київської області показали зростання частоти розвитку новоутворень ЛОР-органів в 1,6 рази після аварії на ЧАЕС [11]. Тенденція до збільшення кількості онкохворих в останні десятиріччя вказує на необхідність пошуку нових методів діагностики та прогнозування перебігу злоякісних процесів у ЛОР-органах.

Інтерес дослідників до вивчення протеолітичної, коагуляційної та фібринолітичної систем крові у осіб із злоякісними новоутвореннями різних органів пояснюється не тільки їх важливою фізіологічною роллю. Відомо, що ракові клітини, на відміну від нормальних, продукують підвищену кількість специфічних протеїназ, що може впливати як на локальний, так і на системний гемостаз [4, 9, 12]. З деякими протеолітичними ферментами системи гемостазу пов'язують здатність пухлин до інвазії і метастазування [5, 7, 10, 15, 16, 20]. Є також дані відносно того, що циркулюючий в крові фібриноген бере участь в неопластичних процесах [4].

При хірургічному видаленні пухлини в загальний кровообіг з ушкодженої тканини можуть попадати тромбопластичні та фібринолітичні речовини, які здатні викликати внутрішньосудинне зсідання крові, що

проявляється у вигляді тромбозів і геморагій [8, 21], зокрема, небезпечні геморагічні ускладнення, які загрожують життю під час хірургічного втручання і в післяопераційному періоді, спостерігаються у осіб із злоякісними пухлинами голови та шиї [17].

В літературі відсутні дані щодо комплексного вивчення компонентів систем протеолізу, зсідання крові та фібринолізу у пацієнтів з онкологічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів, особливо в післяопераційному періоді. Для зменшення ризику розвитку геморагічних та тромботичних ускладнень за допомогою відповідних профілактичних заходів доцільним є визначення у хворих як вихідних значень цих показників, так і після хірургічного втручання. Тому представлена робота спрямована на вивчення стану систем протеолізу і гемостазу з метою виявлення найбільш показових їх порушень при ЛОР-онкологічних захворюваннях до операції і після видалення пухлини.

Під спостереженням перебували 27 пацієнтів, яких було розподілено на 4 групи залежно від локалізації пухлини та стадії розвитку захворювання. До 1-ї групи увійшло 7 хворих на рак гортані II стадії, до 2-ї – 12 з III стадією процесу, 3-ю групу склали 4 обстежуваних з раком гортанної та ротової частин глотки III стадії і у 4-у групу об'єднано 4 осіб із злоякісними захворюваннями носа та навколоносових пазух. Всі пацієнти були первинними, у них

проводилось тільки хірургічне видалення пухлини. Контрольну групу склали 24 практично здорових людей (донори).

Об'єкт дослідження – бідна на тромбозити плазма, яку одержували після центрифугування цитратної крові протягом 20 хв при частоті обертання 4000 об/хв в центрифугі ОПН-8 до операції і на 7-8-му добу після неї (ранній післяопераційний період).

Активність тромбіну визначалась як за часом (с) зсідання фібриногену [1], так і за його амідазною активністю – інтенсивністю гідролізу хромогенного синтетичного субстрату – Tos-Gly-Pro-Arg-пара-нітроаніліду [18], яка виражалась в нмоль пара-нітроаніліну (п-НА), утвореного під дією 1 мл плазми крові за 1 хв. Активність еластази вивчалась за допомогою синтетичного субстрату – Suc-Ala₃-п-нітроаніліду і виражалась в нмоль п-НА/(год·мл) [6]. Вміст антитромбіну III (АТ-III) в % досліджувався за методом Abilgaard і співавторів [18], а рівні α_2 – макроглобуліну (α_2 М) та α_1 -інгібітора протеїназ (α_1 ІІІ) – за методами К.М. Веремєєнка і співавторів [4] і виражалась в г/л. Концентрація фібриногена (г/л) виявлялась спектрофотометричним методом В.О. Беліцера та співавторів [2]. Для дослідження кількості розчинного фібрину (мг%) – показника активації коагуляційної системи крові - використовувався метод Т.В. Варецької і співавторів [3], оснований на його осаджуванні сульфатом протаміна. Протромбіновий час – це час (с) зсідання плазми крові при додаванні тромбoplastину та хлориду кальцію, а активований частковий (парціальний) час (АЧТЧ-тест) – час (с) утворення згустку плазми крові в умовах стандартизованої контактної (каоліном) та фосфоліпідної (кефаліном) активації [14]. Фібринолітична активність (ФА) визначалась еуглобуліновим методом Kowarzik і Vuluk [1], вона фіксувалась за часом (хв) від утворення згустку фібрину до його розчинення. Потенціальна активність плазміногену в плазмі крові вимірювалась за гідролізом синтетичного хромогенного субстрату S-2251 (H-D-Val-Ley-Lys-пара-нітроанілід) [19] і виражалась у мкмоль вивільненого п-НА за 1 хв під дією 1 мл плазми. Виявлення сумарної протеолітичної активності прово-

дилось за методом К.М. Веремєєнка та співавторів [4], який ґрунтується на визначенні аргінінвміщуючих пептидів, що відщеплюються від лужного білка протаміна сульфата протеолітичними ферментами плазми крові. Виражається вона у нмоль аргініну (арг), що утворюється за 1 хв під дією 1 мл плазми.

Одержані дані було оброблено методом варіаційної статистики. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Результати досліджень активності тромбіну, еластази та їх інгібіторів наведені в табл. 1. З них видно, що у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями верхніх дихальних шляхів активність досліджуваних біохімічних показників мала певні особливості, які залежали від стадії і локалізації пухлин. Так, в плазмі крові у хворих з II стадією рака гортані середні величини активності тромбіна, АТ-III, α_2 М незначно відрізнялись від таких у практично здорових людей, активність еластази мала тенденцію до зростання, а α_1 ІІІ – до зменшення. У пацієнтів з III стадією рака гортані виявлені зміни всіх показників були більш вираженими, ніж при II стадії і у практично здорових людей. Амідазна активність тромбіна в 2 рази перевищувала її показники як в контролі, так і у пацієнтів з II стадією рака гортані. Крім того, при III стадії спостерігалась більш висока активність еластази та вищі рівні АТ-III і α_1 ІІІ, але нижчі показники α_2 М.

У хворих на рак гортанної і ротової частини глотки відмічалось підвищення активності тромбіну за розщепленням фібриногену і найнижча активність за гідролізом хромогенного субстрату на тлі високого вмісту АТ-III, α_1 ІІІ і близького до норми рівня α_2 М порівняно з цими показниками у пацієнтів з III стадією рака гортані. Характерними для обстежуваних осіб із злоякісними новоутвореннями носа і навколососових пазух є більш висока активність еластази, ніж у пацієнтів всіх інших груп, а також знижений вміст α_2 М і близький до норми рівень α_1 ІІІ.

Під впливом проведеного хірургічного втручання тромбіновий час в плазмі крові у всіх онкохворих подовжувався, а амідазна активність тромбіну знижувалась у пацієнтів з раком гортані на відміну від осіб із

злюкисними пухлинами гортанної і ротової частин глотки, носа і навколоносових пазух,

у яких проявлялась тенденція до зростання активності еластази і рівня АТ-III.

Таблиця 1

Активність тромбіну, еластази та вміст їх інгібіторів в плазмі крові у пацієнтів з онкологічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів до і після лікування

Групи обстежених	Тромбіновий час, с	Активність тромбіну, нмоль п-НА/(хв·мл)	Вміст АТ-III, %	Активність еластази, нмоль п-НА/(год·мл)	Вміст α_1 ІІІ, г/л	Вміст α_2 М, г/л
Практично здорові люди	15,00±0,20	9,6±1,0	100,0±2,7	9,2±1,0	2,00±0,08	2,00±0,09
Хворі на рак гортані II стадії	14,90±0,40	9,9±2,5	106,0±6,5	11,0±1,4	1,7±0,2	1,80±0,20
	14,60±0,30	7,6±2,2	99,0±6,2	12,0±2,2	2,3±0,3	1,30±0,20
Хворі на рак гортані III стадії	15,30±0,30	20,0±4,3	119,0±6,4	12,8±2,0	2,20±0,16	1,50±0,12
		10,3±1,8	98,0±5,5			
	16,30±0,50	P<0,01, P ₁ <0,05	P<0,01, P ₁ <0,02	10,7±2,6	2,80±0,20 P ₁ <0,05	1,40±0,12 P<0,01
Хворі на рак гортанної і ротової частин глотки	12,00±1,30	5,3±0,9	119,0±6,7	12,6±5,7	2,5±0,4	1,90±0,30
	17,00±1,50 P<0,05, P ₁ <0,05	13,3±4,4 P<0,01	122,0±13,3 P<0,02			
Хворі із злюкисними новоутвореннями носа і навколоносових пазух	15,00±0,14	12,6±1,2	104,0±7,0	18,3±4,6	1,9±0,2	1,60±0,28
	16,00±1,20	28,0±3,8 P ₁ <0,01	109,0±4,2	30,4±6,7	1,8±0,3	0,90±0,30

Примітки:

- 1) в чисельнику – біохімічні показники до лікування, в знаменнику – після лікування хворих;
- 2) P – достовірність різниць між показниками у хворих і здорових осіб; 3) P₁ – достовірність різниці між показниками до і після лікування.

Слід зазначити, що у більш віддаленому післяопераційному періоді (1-3 міс) рецидив або метастази пухлини були виявлені у 5 обстежуваних з III стадією рака гортані, в яких як до, так і після хірургічного втручання спостерігався підвищений вміст α_1 ІІІ (від 2,3 до 3,6 г/л, при нормі 2,0 г/л), відмічалось зростання амідазної активності тромбіна (в 1,8-5,1 рази) та зниження рівня α_2 М (від 1,5 до 0,8 г/л, при нормі 2,0 г/л).

Результати дослідження компонентів системи зсідання крові, які підсумовані в табл. 2, свідчать про наступне.

Протромбіновий час у хворих всіх груп в середньому є достовірно більшим, ніж у практично здорових людей, в 1,2-1,3 рази. В ранньому післяопераційному періоді

він скорочується, причому у пацієнтів з II стадією рака гортані та з III стадією рака гортанної і ротової частин глотки практично досягає контрольного значення. При злюкисних пухлинах носа і навколоносових пазух та при III стадії рака гортані протромбіновий час, хоча дещо скорочується, але залишається ще достовірно довшим за контроль. Під час виконання роботи було відмічено, що у хворого Д-ка (рак гортані II стадії) протромбіновий час значно перевищував як до, так і після операції (відповідно, 65 та 60 с) його середнє доопераційне значення в цій групі (28 с). Таке суттєве значення коагуляційної активності асоціювалось із значним ускладненням процесу загоєння післяопераційної рани.

Показники коагуляційної ланки системи гемостазу в плазмі крові у пацієнтів з онкологічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів до і після хірургічного втручання

Групи хворих	Протромбіновий час, с	АЧТЧ-тест, с	Фібриноген, г/л	Розчинний фібрин, мг%
	M±m			
Рак гортані II ст.	28,0±1,8	47,0±1,6	3,1±0,3	4,0±0,1
	26,0±1,5 P<0,05	40,0±3,0 P<0,05	5,1±0,4 P<0,01 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	
Рак гортані III ст.	30,0±1,6	44,0±1,0	3,6±0,3	3,6±0,3
	27,0±1,0 P ₁ <0,02	40,0±0,8 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	4,8±0,3 P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	6,4±1,2 P ₂ <0,05
Рак гортанної і ротової частин глотки III ст.	29,0±1,5	51,0±3,0	3,6±0,4	3,9±0,1
	26,0±0,9 P<0,01	42,0±2,1 P<0,05	6,3±0,6 P<0,01 P ₁ <0,001 P ₂ <0,02	
Злоякісні пухлини носа і навколоносових пазух	31,0±2,4	47,0±1,7	3,0±0,3	4,6±1,9
	27,0±1,4 P<0,01 P ₁ <0,05	40,0±1,2 P<0,05 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	3,5±0,1 P<0,05 P ₁ <0,001	
Практично здорові люди (контроль)	23,5±0,8	43,0±0,6	2,2±0,1	4,3±0,4

Примітки:

- 1) в чисельнику – дані до початку лікування, у знаменнику – після операції;
- 2) P – достовірність різниці між відповідними вихідними даними і контрольним показником;
- 3) P₁ – достовірність різниці між відповідними даними в післяопераційному періоді і контролем;
- 4) P₂ – достовірність різниці між даними до і після хірургічного втручання.

Вихідний час зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ у пацієнтів з раком гортані III стадії практично не відрізнявся від норми. При злоякісних пухлинах носа і навколоносових пазух, II стадії рака гортані і III стадії злоякісних новоутворень гортанної і ротової частин глотки даний показник був статистично достовірно більшим, особливо в останньому випадку (в 1,2 рази), порівняно з контролем. В післяопераційному періоді відмічено скорочення АЧТЧ в усіх групах обстежуваних, але в різній мірі. У осіб з III стадією рака гортанної і ротової частин глотки він досягав контрольних величин, а при злоякісних пухлинах носа і навколоносових пазух,

II і III стадіях рака гортані швидкість зсідання навіть перевищувала таку в доопераційному періоді і у практично здорових людей.

Вміст фібриногена в плазмі крові у хворих був вищим за норму при злоякісних пухлинах носа і навколоносових пазух та при II стадії рака гортані у 1,4 рази, а при III стадії рака гортані і III стадії рака гортанної та ротової частин глотки – в 1,6 рази. В найближчий період після видалення пухлини концентрація фібриногена в плазмі крові зростає у ще більшому ступені відносно його контрольного значення, особливо у пацієнтів з III стадією рака гортанної і ротової частин глотки – в 2,9 рази. З даних табл. 2

також видно, що в порівнянні з відповідними вихідними даними збільшення рівня фібриногена в післяопераційному періоді не є статистично достовірним тільки у осіб із злоякісними пухлинами носа і навколоносових пазух. Слід відмітити, що у 4 з 5 хворих на рак гортані III стадії, у яких через 1-3 міс після операції з'явився рецидив або метастаз, спостерігались значно підвищені концентрації фібриногена як до, так і після операції (відповідно, 3,2-4,9 та 4,6-6,4 г/л, при 2,2 г/л в нормі).

Концентрація розчинного фібрину в плазмі крові у пацієнтів всіх груп до початку лікування в середньому достовірно не відрізняється від його вмісту у практично здорових осіб. В ранньому післяопераційному періоді вона не змінюється у порівнянні як з контрольним значенням, так і з відповідними вихідними даними у обстежуваних із злоякісними пухлинами носа і навколоносових пазух. При раку гортані II та III стадій і при III стадії злоякісних новоутворень в гортанній та ротовій частинах глотки після хірургічного втручання відбувається підвищення рівня розчинного фібрину, але воно не є статистично достовірним через значні розбіжності індивідуальних показників у хворих цих груп. Отже, в результаті проведених досліджень були виявлені певні загальні закономірності змін компонентів системи зсідання крові.

Переважає більшість ЛОР-онкологічних хворих притаманне подовження протромбінового часу та АЧТЧ і підвищення концентрації фібриногена, котрі більш виражені при пізніх стадіях захворювання. В ранньому післяопераційному періоді у цих пацієнтів визначається суттєве скорочення протромбінового часу і АЧТЧ, але перший показник не досягав нормальних величин, а другий зменшувався до значень, нижчих за контрольні. В усіх групах обстежуваних після хірургічного втручання відмічено подальше збільшення вмісту фібриногена, котрий достовірно перевищував як контрольні, так і вихідні його значення. Рівень розчинного фібрину в плазмі крові у всіх хворих в доопераційному періоді суттєво не відрізняється від такого у здорових осіб, а після операції зростає у пацієнтів з II і III стадіями онкологічного процесу.

Результати проведених досліджень протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові наведено у табл. 3. З них видно, що в усіх групах пацієнтів з онкологічними захворюваннями до лікування мало місце статистично достовірне зростання загальної протеолітичної активності (ЗПА) порівняно з контролем. В найближчий період після операції даний показник продовжує підвищуватись у хворих на рак гортані II та III стадій у 1,8 та 1,5 рази, відповідно, а при раку гортанної та ротової частин глотки – у 2,4 рази порівняно з таким у практично здорових людей. Що стосується осіб із злоякісними новоутвореннями носа і навколоносових пазух, то ЗПА залишається у них достовірно підвищеною, але практично не відрізняється від вихідного значення.

Поряд з цим, у пацієнтів з раком гортані II стадії та гортанної і ротової частин глотки III стадії мало місце незначне підвищення фібринолітичної активності (ФА), що, очевидно, обумовлено присутністю в групах декількох хворих з підвищеною активністю даного показника, а при злоякісних новоутвореннях носа та навколоносових пазух ФА була в межах норми. На відміну від попередніх груп, у хворих на рак гортані III стадії в плазмі виявлено зниження фібринолітичної активності, а після хірургічного втручання активність фібринолізу в усіх групах обстежуваних була нижчою, ніж вихідна. Доопераційні значення потенціальної активності плазміногену були підвищеними в усіх хворих із злоякісними новоутвореннями, причому при раку гортані II стадії зміни цього показника мали менш виражений характер, а після хірургічного втручання він не змінювався. При зниженій ФА відносно природного субстрату в плазмі крові у пацієнтів з онкологічними захворюваннями спостерігається підвищення потенціальної активності плазміногену за розщепленням синтетичного хромогенного субстрату.

Таким чином, були одержані дані, які свідчать як про однотипність, так і про різницю змін окремих біохімічних показників в плазмі крові у онкологічних хворих до операції і під впливом хірургічного втручання.

Таблиця 3

Показники протеолізу та фібринолізу в плазмі крові у пацієнтів з онкологічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів

Пацієнти з онкологічними захворюваннями	Загальна протеолітична активність, нмоль арг/ (хв ·мл)	Загальна фібринолітична активність, хв	Активність плазміногену, мкмоль п-НА/ (хв ·мл)
	M±m		
Рак гортані II ст.	72,1±6,3	235,0±21,0	0,61±0,06
	95,0±7,6 P<0,05	336,0±23,0 P ₁ <0,02	0,79±0,10
Рак гортані III ст.	79,1±5,0	251,0±17,0	0,70±0,06
	84,1±5,5 P<0,001	318,0±20,0 P ₁ <0,02	0,69±0,05 P<0,05
Рак гортанної та ротової частин глотки III ст.	77,4±6,8	221,0±17,0	0,74±0,07
	128,5±7,1 P<0,01, P ₁ <0,01	333,0±44,0	0,68±0,03 P<0,02
Злоякісні захворювання носа та навколоносових пазух	82,0±12,1	244,0±9,0	0,70±0,08
	80,3±2,6 P<0,05	257,0±24,0	0,69±0,1
Практично здорові люди	54,0±3,0	245,0±6,0	0,55±0,01

Примітки:

- 1) в чисельнику – біохімічні показники до лікування, в знаменнику – після лікування хворих;
- 2) P – достовірність різниці між показниками у хворих до лікування і практично здорових людей;
- 3) P₁ – достовірність різниці між показниками до і після лікування.

Для всіх груп обстежуваних пацієнтів загальним є підвищення в плазмі крові активності еластази, вмісту АТ-III і зниження рівня α₂M порівняно з показниками норми. Не визначено паралелізму між активністю тромбіна, яка досліджувалась за допомогою двох субстратів – природного фібриногена і синтетичного Tos-Gly-Pro-Arg-п-НА. Так, при нормальному або збільшеному часі зсідання фібриногена під дією тромбіну відмічалось підвищення порівняно з контролем амідазної активності. Найбільше підвищення амідазної активності тромбіна було виявлено в плазмі крові у хворих з III стадією рака гортані до лікування і в найближчий післяопераційний період у обстежуваних із злоякісними пухлинами носа і навколоносових пазух.

В найближчий період після операції активність еластази у хворих на рак гортані незначно відрізнялась від такої до лікування або мала тенденцію до нормалізації на тлі підвищеного рівня α₁III і зниженого вмісту α₂M. На відміну від них у пацієнтів із злоякісними пухлинами носа і навколоносових

пазух, а також гортанної і ротової частин глотки в післяопераційний період активність еластази зростала порівняно з вихідним її показником.

Суттєве скорочення протромбінового часу і АЧТЧ при наявності злоякісних пухлин до початку лікування є ознакою деякого зменшення коагуляційних властивостей крові на тлі помірного зростання рівня фібриногена. В ранньому післяопераційному періоді у таких хворих спостерігається скорочення АЧТЧ нижче контрольних значень, подальше значне підвищення вмісту фібриногена і в більшості випадків збільшення концентрації розчинного фібрину, що вказує на переорієнтування системи зсідання крові в бік її активації і, як наслідок, на можливу небезпеку виникнення тромботичних ускладнень на цьому етапі лікування хворих.

Аналіз отриманих даних також показав, що для осіб з онкологічними захворюваннями характерне підвищення протеолітичної активності порівняно з контролем і подальше її зростання під впливом хірургічного втручання.

Особливістю змін досліджуваних показників в групі пацієнтів із злоякісними новоутвореннями є зменшення після операції зсідальної і фібринолітичної активності відносно розщеплення природних субстратів і підвищення їх активності за гідролізом хромогенних субстратів. Це протиріччя можна, очевидно, пояснити присутністю в плазмі крові у хворих деградованих форм фермента, яким притаманна лише здатність розщеплювати синтетичний субстрат. Поряд з цим, зниження активності фібринолізу

в найближчому післяопераційному періоді можна розглядати як фактор ризику виникнення тромботичних ускладнень.

У хворих з III стадією рака гортані, в яких до початку лікування і в найближчому післяопераційному періоді спостерігалось значне підвищення протеолітичної активності, рівня α_1 П та фібриногену, а також зниження вмісту α_2 М і фібринолітичної активності, у більш віддаленому періоді після лікування (через 1-3 міс) клінічно виявлявся рецидив або метастази злоякісної пухлини.

1. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и соавт. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – Томск, 1980. – 313 с.
2. Беліцер В.О., Варецька Т.В., Веремеєнко К.М. та співавт. Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові у людини // Лаб. діагностика. – 1997. – №2. – С. 53-55.
3. Варецька Т.В., Михайловская Л.И., Свитальская Л.А., Ена Л.М. Определение растворимого фибрина в плазме крови // Клини. лаб. диагностика. – 1992. – №7-8. – С. 10-14.
4. Веремеєнко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. – Киев: Здоровья, 1988. – 198 с.
5. Веремеєнко К.Н., Заболотный Д.И., Кизим А.И. Роль протеолиза в инвазии и метастазировании злокачественных опухолей // Журн. АМН України. – 2002. – Т.8, №2. – С. 217-237.
6. Веремеєнко К.Н., Кизим А.И., Терентьев А.Г. Определение активности эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови с помощью хромогенных субстратов // Клини. лаб. диагностика. – 1992. – №5-6. – С. 58-61.
7. Володько Н.А. Метастазування злоякісних пухлин. Роль факторів пухлинного мікрооточення. – Львів: Медицина світу, 2002. – 200 с.
8. Заїчко Н.В., Чернищенко Т.М., Платонова Т.М., Волков Г.Л. Вплив розчинного фібрину на процеси зсідання крові та агрегації тромбоцитів // Укр. біохім. журн. – 2006. – Т.78, №3. – С. 118-123.
9. Киселев С.М., Луценко С.В., Северин С.Е., Северин Е.С. Ингибиторы опухолевого ангиогенеза // Биохимия. – 2003. – Т.68, вып.5. – С. 611-631.
10. Кондакова И.В., Климов Е.В., Савенкова О.В. и др. Матриксные металлопротеиназы 2 и 9 и их тканевые ингибиторы как факторы метастазирования злокачественных новообразований головы и шеи // Биомедицинская химия. – 2008. – Т.54, вып.5. – С. 555-560.
11. Кундієв Ю.І., Нагорна А.М., Варіанчик Д.В. Професійний рак: епідеміологія та профілактика. – Київ: Наукова думка, 2008. – С. 38-59.
12. Локшина Л.А. Протеолитические ферменты в процессах онкогенеза // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т.37, №6. – С. 15-20.
13. Лукач Е.В. Проблеми ЛОР-онкології в Україні // IX з'їзд оториноларингологів України. – Київ, 2000. – С. 272-273.
14. Меньшиков В.В. (ред.) Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – С. 157-159.
15. Ровенский Ю.А. Клеточные и молекулярные механизмы опухолевой инвазии // Биохимия. – 1998. – Т.63, вып.9. – С. 1204-1221.
16. Фильченков А.А. Молекулярные механизмы метастазирования опухолей // Онкология. – 1999. – №2. – С.122-135
17. Центилю В.Г. Угрожающие жизни кровотечения у больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области: причины, техника лигирования сонных артерий // Вопр. онкологии. – 2004. – Т.50, №1. – С. 45-98.
18. Abilgaard U., Lie M., Odegard O.R. Antitrombin assay with new chromogenic substrates (S-2238 and chromozym TH) // Tromb. Res. – 1977. – Vol.11, №4. – P.549-553.
19. Friberger P., Knös M., Gustavsson S., Aurell L., Claesson G. Methods for determination of plasmin, antiplasmin and plasminogen by means of substrate S-2251 // Haemostasis. – 1978. – №7. – P. 138-145.
20. Mignatti P., Rifkin D.B. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion // Physiol. Rev. – 1993. – Vol.73, №1. – P. 161-195.
21. Nakagava K., Tsuji H., Masuda H. et al. Plasma levels of soluble fibrin in patients with malignancy-associated disseminated intravascular coagulation // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 1994. – Vol.5, №5. – P. 725-730.

Надійшла до редакції 19.01.10.

© С.В. Верьовка, О.П. Голобородько, О.Й. Кизим, Ю.Г. Клись, Н.В.Зайцева, 2010

**ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМ
ПРОТЕОЛИЗА И ГЕМОСТАЗА В ПЛАЗМЕ
КРОВИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТ-
ВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ
ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ДО
И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

*С.В. Вережка, О.П. Голобородько, А.И. Кизим,
Ю.Г. Клысь, Н.В. Зайцева (Киев)*

Резюме

Проведено комплексное определение в плазме крови у пациентов с онкологическими заболеваниями верхних дыхательных путей компонентов функционально связанных систем протеолиза и гемостаза до лечения и в ближайшем послеоперационном периоде. Выявлены существенные различия их изменений в зависимости от локализации и стадии злокачественного процесса, а также реакции на хирургическое вмешательство. Получены предварительные данные относительно наиболее информативных показателей для оценки течения и прогноза ЛОР-онкологических заболеваний, которыми могут быть суммарная протеолитическая и фибринолитическая активность, содержание фибриногена и ингибиторов протеолиза – α_2 -макроглобулина и α_1 -ингибитора протеиназ.

**THE INVESTIGATION OF PROTEOLYTIC
AND HAEMOSTATIC SYSTEMS
COMPONENTS IN BLOOD PLASMA OF THE
PATIENTS WITH TUMORAL PATOLOGY OF
THE UPPER RESPIRATORY TRACTS BEFOR
AND AFTER SURGICAL TREATMENT**

*S.V. Verevka, O.P. Goloborodyko, A.I. Kizim,
Yu.G. Klys, N.V. Zaitseva (Kyev)*

Summary

The components of functionally connected fibrinolyse and haemostase systems were determined in blood plasma patients with upper respiratory tracts cancer before and neareast period after operation. The revealed changes of these components were depended on both the localization, the stage cancer tumors and the reaction on surgical treatment. The preliminary data shown that the most informative tests with regard to characterization of clinical course and prognosis of ENT – oncological diseases were summary proteolytic, fibrinolytic activities and fibrinogen, α_2 -macroglobulin, α_1 -proteinase inhibitor levels.