

7. *Клиническая нейрофизиология* / Под ред. Н.П. Бехтеревой.– Сер. Руководство по физиологии.– Л.: Наука, 1972.– 720 с.

8. Колесникова Л.Н., Веселина Г.И. Состояние ЦВР у больных с НЦД и мягкой артериальной гипертензией, влияние атенолола / В сб.: Кардиология: Эффективность и безопасность диагностики и лечения.– М., 2001.– 190 с.

9. Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. // Ультразвуковая диагностика.– 1995.– №3.– С. 65–77.

10. Маколкин В.И. и др. Нейроциркуляторная дистония.– Чебоксары, 1995.

11. Маколкин В.И., Стрижаков Л.А. // Кардиология.– 2004.– №7.– С. 67–70.

12. Маколкин В.И. // Клиническая медицина.– 2001.– №7.– С. 66

13. Маколкин В.И., Абакумов С.А. // Клиническая медицина.– 1996.– №3.– С. 22–24.

14. Отева Э.А. и др. // Тер. архив.– 2000.– №4.– С. 31–34.

15. Покалев Г.М. Нейроциркуляторная дистония.– Н. Новгород.– 1994.– 300 с.

16. Сидоренко Г.И. // Кардиология.– 2003.– №10.– С. 93–98.

17. Федосова Н.Н. и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика.– 2005.– №3.– С. 72–77.

CORRECTION OF THE CEREBRAL HEMODYNAMICS AND THE BIOELECTRIC ACTIVITY OF BRAIN IN PATIENTS WITH NEUROCIRCULATORY DYSTONIA

N.K. BOTOEVA, A.L. ZASSEVA, K.A. MAGAEV, L.G. KHETAGUROVA

Summary

23 neurocirculatory dystonia (NCD) patients were examined according to the hypotensive type, light or middle severity rate, with the length of the disease more 3 years, and 20 healthy volunteers.

The increase of the resistance indices in the common carotid arteries while unchanged indices in the internal carotid arteries was revealed in NCD patients according to hypotensive type and as well the change of the cerebrovascular reactivity in the form of vasodilatation decrease in response to the tests with hypercapnic load. Desynchronization and the decrease of alpha-rhythm spectrum power were evaluated while the increase of slow-wave activity and the coherence spectrum in the symmetric regions. Close correlation was revealed between cerebral hemodynamic indices and alpha-rhythm spectrum power in NCD patients, that indicates the similarity of their pathogenetic mechanisms.

Key words: neurocirculatory dystonia, duplex scanning

УДК 618.146 – 006.6

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ АУТОГЕМОХИМИОТЕРАПИЕЙ. ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА

С.М. КОЗЫРЕВА, К.М. КОЗЫРЕВ*

Каждая попытка проникновения в тайны бытия – маленький шаг вперед по пути бесконечного познания. Это опыт, на основе которого формируется алгоритм достижения цели [9].

Техногенно-экологические аварии и катастрофы, межэтнические конфликтные и социально-драматические ситуации, психоэмоциональный стресс, бесконтрольное применение медикаментов (лекарственная экспансия), особенно обладающих дурнотными свойствами, изменение характера питания (оксидантный стресс), резкое снижение качества жизни – способствуют стремительному росту онкозаболеваний, в т.ч. – рака шейки матки (РШМ), который по социально-экономическому ущербу, влиянию на здоровье и качество жизни вышел в число лидирующих патологий женской репродуктивной системы.

Учитывая широкое распространение РШМ, занимающего среди всех злокачественных новообразований женских половых органов 2-е место в мире и 3-е место (после рака молочной железы и рака толстой кишки) в структуре онкозаболеваемости у женщин [14], дающий высокий процент летальности даже при

активном лечении, становится очевидной актуальность поиска новых высокоэффективных диагностических и лечебно-реабилитационных технологий.

По данным ВОЗ, ежегодно выявляется ~370000 новых случаев РШМ, и 190000 женщин умирает от него [13]. В России доля РШМ III–IV стадии составляет 39,8%, налицо факт роста заболеваемости женщин молодого возраста. Это явилось стимулом к разработке и внедрению в клинику более точных методов диагностики [10–12] и органосохраняющих методов лечения ранних стадий РШМ, совершенствованию комбинированных методов лечения больных с генерализованным процессом.

Общепринятым в лечении РШМ являются два метода: комбинированный и сочетанный лучевая терапия. Наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах и степень вовлеченности параметрия в процесс имеют для результатов лечения большее значение, чем клинически определяемая стадия заболевания. Основной причиной неудач в терапии этой локализации рака является метастатическое поражение регионарных л/узлов. Пятилетняя выживаемость с метастатически пораженными л/узлами составляет при I стадии 33%, II стадии – 29%, при отсутствии метастазов в I стадии – 87,2% и II стадии – 68,9% соответственно. Большинство авторов подчеркивает толерантность РШМ к воздействию цитостатических средств. При системной химиотерапии лишь у малого числа больных отмечается субъективное или объективное улучшение.

За последние 5 лет число женщин с впервые установленным диагнозом РШМ в РФ выросло на 3% [5]. Показатель выявления запущенных форм опухолей этой локализации остается стабильно высоким, и с момента установления диагноза в течение первого года умирает каждая пятая женщина. Несмотря на то, что чаще всего методом лечения местно-распространенного РШМ считается сочетанная лучевая терапия, но результаты лечения, частота и степень тяжести осложнений у больных этой категории, особенно Ib2-IIIb стадий, остаются неудовлетворительными. С появлением новых цитостатиков, обозначился новый подход к химиотерапии РШМ – как необходимого компонента лечения больных с опухолями всех стадий.

Неутешительные отдаленные результаты лечения местно-распространенных стадий РШМ показывают, что завершение лучевого лечения с первичным клиническим выздоровлением не является гарантией стойкого излечения от опухоли этой локализации. Хотя есть сообщения [3], указывающие на положительный эффект метода гиперфракционирования, применяемого для снижения количества и интенсивности лучевых повреждений.

С помощью традиционных способов диагностики РШМ с наибольшей частотой за первые два года диагностируются только манифестированные случаи локального рецидива процесса в параметральной клетчатке, тазовых л/узлах или на территории слипчивого процесса. Используемый арсенал противоопухолевых средств, имеет ряд ограничений и не обеспечивает полноценного лечебного воздействия, что достоверно делает проблематичной отдаленную выживаемость больных РШМ, коррелирующую с рецидивированием процесса. В схеме лечения РШМ важная роль отводится индукционной полихимиотерапии (ПХТ), позволяющей добиться регрессии опухоли до проведения основного этапа лечения, что повышает выживаемость больных.

В последние два десятилетия большинство исследователей склоняется в сторону преимущественного применения неoadьювантной ПХТ, как способа воздействия на скрытые метастазы, способствующего уменьшению первичной опухоли и повышению возможности проведения радикальной операции. ПХТ дает возможность определения порога индивидуальной чувствительности опухоли к противоопухолевым агентам, увеличивает общую и безрецидивную выживаемость пациентов.

Частое применение цитостатиков усугубляет иммунодефицитное состояние, сопровождающееся прогрессированием опухолевого роста; из-за высокой токсичности большинства цитостатиков ограничивается возможность проведения полных курсов лечения. Все это способствует поиску перспективных методов в онкогинекологии, способствующих интенсификации ПХТ и профилактике ее токсических воздействий. Одним из радикальных путей достижения уменьшения токсичности ПХТ при РШМ является применение лекарственных форм, обеспечивающих адресную доставку химиопрепаратов к опухолевым клеткам, или введение больной веществ, вырабатываемых в ее

* Республиканский онкодиспансер РСО-Алания, Северо-Осетинская госмедакадемия; e-mail: tzaal@mail.ru

организме. С этой целью успешно применяется аутогеохимиотерапия (АГХТ) – введение химиопрепаратов онкобольшим на собственной крови [6] и лимфе (аутолимфохимиотерапия) [2, 7].

Экспериментальными и клиническими исследованиями подтверждена эффективность и надежность применения методики АГХТ, положительное влияние которой на организм объясняется рядом механизмов. Основное механизм заключается в инкубации химиопрепарата с кровью больного, которая сопровождается образованием стойких биохимических соединений, таких как химиопрепарат – форменный элемент и химиопрепарат – белок, обладающих иммунокоррекцией и универсальным противоопухолевым действием. С помощью этих соединений значительная часть активного препарата оказывается на естественном носителе, что приводит к его активизации на поверхности клетки, пролонгации времени нахождения химиопрепарата в крови и времени воздействия на опухолевые клетки [6]. Биотерапевтический эффект АГХТ заключается в качественно новом функциональном метаморфозе свойств переливаемых клеток и белков плазмы крови, проявляющиеся в гемопозитическом и иммуномодулирующем действиях, способствующих снижению частоты осложненной химиотерапии, активации адаптационных механизмов и неспецифической резистентности организма, росту сроков выживаемости и улучшению качества жизни больных [8].

Цель работы – изучение эффективности лечения РШМ способом АГХТ с применением 3-(2,2,2-триметилгидразиний)-пропионата – милдроната (М), назначаемого больным с ПХТ и АГХТ в пред- и послеоперационном периоде.

Материал и методы. В республиканском онкодиспансере Республики Северная Осетия-Алания за последние 15 лет обследованы и пролечены 110 пациентов II-III стадии РШМ, из которых 52 представляли группу первичных больных и 58 – группу с рецидивом заболевания, подвергшихся химиотерапии. Пациентки были разделены на 3 возрастные группы. 1-ю возрастную группу составили больные 25–35 лет (15), 2-ю – пациенты 36–45 лет (35) и 3-ю – больные 46–55 лет (60).

В 1-й возрастной группе у 12 пациентов гистологически диагностировался плоскоклеточный рак влагалищной части шейки матки, у 2 больных – аденокарцинома цервикального канала и у одной – эндометриоидная карцинома. Во 2-й возрастной группе у 30 больных выявлялся плоскоклеточный рак, у 3 – аденокарцинома цервикального канала и у 2 пациентов – железисто-плоскоклеточный рак. В 3-й возрастной группе у 55 больных идентифицирован плоскоклеточный РШМ, у 3 – выявлена аденокарцинома цервикального канала и у 2 – железисто-плоскоклеточный РШМ. Для точной диагностики стадий развития РШМ использован метод плоидометрии [1]. Срезы, окрашенные по Фельгену, дополнительно исследовались при помощи программно-аппаратного комплекса обработки и анализа биомедицинских изображений «Имаджер-ЦГ» с компьютерной программой «Автан-Сан» для получения количественных характеристик патологических процессов. Результаты обрабатывались математически методом вариационного анализа с применением t-критерия Стьюдента. Обработка, расчеты и построение графиков производились на ЭВМ «Pentium-3» с помощью компьютерных программ «Statistica 5.1» и «Microsoft Excel 2000».

По данным измерений содержания в ядрах клеток ДНК, определяющей их плоидность (с), уточняли изменения в клеточном составе опухоли и устанавливали стадии озлокачествления тканей. Для этого, определяли стандарт плоидности по ядрам малых лимфоцитов (по содержанию ДНК, соответствующему 2с), на цитологических и гистологических препаратах проводили компьютерную микроскопию опухолевой ткани и определяли средние значения плоидности ядер клеток ее ростковых зон. По данным измерений, при полученных средних значениях показателей плоидности ядер клеток ткани, диагностировали рак *in situ* (3,5с–4,4 с) – пограничную стадию процесса и злокачественную стадию канцерогенеза – карциномы ($\geq 4,5с$).

При диагностике карцином шейки матки дополнительно определяли степень дедифференцировки опухолевых клеток. При значениях 4,5с–5,4с устанавливали 1-ю степень – высокодифференцированную карциному, 5,5с–6,4с – 2-ю степень – умеренно дифференцированную, 6,5с–7,4с – 3-ю степень – низкодифференцированную и $\geq 7,5с$ и выше – недифференцированную карциному. Примененный способ обеспечивает объективность и повышает точность дифференциальной диагностики

стадий РШМ, что имеет значение для организации рационального и адекватного лечения этих больных.

Группа первичных больных II-III стадии РШМ получала комплексное лечение, состоящее из предоперационной лучевой терапии СОД 30 Гр и внутрисполостной лучевой терапии РОД – 10 Гр и АГХТ по схеме САР и СР. Изучалась эффективность двух вариантов химиотерапии традиционной ПХТ и АГХТ при комплексном лечении больных T_2N_1 Mo, $T_3 N_1$ Mo. Способ АГХТ основан на том, что производится пункция периферической вены с подключением обычной системы для переливания крови и флакона с 50,0 мл глюцира, после чего из вены забирается 200–250 мл крови. Химиопрепарат растворяется в 10 мл физраствора и во флаконе смешивается с кровью больного, содержимое флакона при температуре 37–37,5°C инкубируется в течение получаса и с частотой 30–40 капель в минуту производится внутривенная реинфузия крови с цитостатиками. После введения химиопрепаратов (при условии уменьшения опухоли на шейке матки) производилась расширенная экстирпация матки с придатками по Вертгейму. С учетом первичного распространения процесса влагалищная трубка резецировалась на уровне средней трети, после чего с 12-х суток проводилось лучевое лечение, которое доводилось до лечебных доз – ДГТ (дозированная гамма-терапия) – 10 Гр. и внутрисполостное – до 25 Гр. В дальнейшем по схемам САР и СР с интервалом через 3 недели проводилась до 3–4 курсов АГХТ. 2-я группа, составленная из 58 больных с рецидивами РШМ, получала АГХТ по схеме САР. До и после оперативного лечения всем трем возрастным группам больных РШМ назначался М без АГХТ и в сочетании с ней. По своей химической структуре М является аналогом γ -бутиробетаина – естественного метаболита в цепи биосинтеза карнитина. Препарат обладает универсальной способностью снижать содержание свободного карнитина и длинноцепочечного ацилкарнитина в миокарде.

Милдронат влияет на карнитинзависимые обменные процессы и корректирует соотношение окисления углеводов и жирных кислот в организме. Альтернативный или параллельный механизм действия М может кооперироваться с возможностью участия бетаинов аминокислот, в частности γ -бутиробетаина, в передаче импульса между соматическими клетками, идущего путем этерификации и гидролиза карбоксилатной группы бетаинов при помощи специфических эстераз, например γ -бутиробетаинэстеразы. Влияние препарата на обменные процессы имеет значение для физической и психической реабилитации больных гипертонической болезнью, ИБС, сахарным диабетом, язвенной болезнью, онкозаболеваниями, в частности РШМ, а также при других чрезмерных или пролонгированных стрессовых состояниях [4]. Милдронат назначался в виде в/в инъекций 10% раствора по 5–10 мл один раз в сутки в течение 14 дней, затем принимался внутрь по 0,25 или 0,5 г 2 раза в сутки на протяжении 7–30 дней, в ряде случаев – до 50 дней. Курс лечения начинался до операции, не прерываясь, после нее.

Результаты. Сравнительная оценка полученных данных по двум способам предоперационной химиотерапии, характеру осложнений и исходов оперативного лечения первичных больных с II-III стадиями РШМ, говорит о достоверном преимуществе способа АГХТ с использованием М. Подтверждением являются показатели после проведения комплексного лечения с предоперационной химиотерапией по схеме ПХТ+М, при которой продолжительность безрецидивного периода составила $5,3 \pm 0,6$ мес., а при применении АГХТ+М – $15,9 \pm 1,8$ мес., что в 3 раза больше ($P < 0,05$) показателей ПХТ.

В контрольной группе, получавших ПХТ, показатели средней продолжительности жизни больных были в пределах $15,3 \pm 2,2$ мес., после курса АГХТ эти значения достоверно увеличились на $8,2$ мес. и составили $24,5 \pm 2,9$ мес. ($P < 0,05$). Применение метода АГХТ у 35 больных с рецидивами РШМ позволило 20 пациентам улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность. Результаты этой группы, выглядят так: средние показатели жизни – $19,7 \pm 2,9$ мес., продолжительность безрецидивного периода – $16,4 \pm 1,8$ мес. После АГХТ у 70% больных ремиссия увеличилась до $15,6 \pm 2,2$ мес., продолжительность жизни – до $22,6 \pm 2,9$ мес. с качественным ее улучшением (оптимизм, желание лечиться и дальше).

Преимущества АГХТ перед ПХТ при РШМ показательны при сопоставлении значений длительности сроков выживаемости первичных больных. Если в контроле 5-летняя выжи-

ваемость равнялись 10%, то у больных основной группы эти показатели были равны 30,8%, что подтверждает преимущество АГХТ в предоперационном периоде, увеличивающей сроки 5-летней выживаемости в 3,8 раза. Предоперационная АГХТ у первичных больных увеличивала период ремиссии (с 10,8±2,4 до 20,2±3,2 мес.) и продолжительность жизни (с 14,3±2,8 до 32,2±3,5 мес.; P<0,05) в среднем в 2,5 раза, а в отдельных случаях – и в 3–4 раза по сравнению с контролем. В основной группе каждая 2-я больная прожила >5 лет, а 10 больных – >10 лет. Применение АГХТ в группе больных с рецидивом РШМ и распространением опухолевого процесса позволило в 58,2% случаев достичь ремиссии, в 31,8% – стабилизации, лишь в 10% наблюдений шло прогрессирующее течение.

Изучение побочных токсических проявлений и осложнений при химиотерапии показало, что АГХТ менее токсична и легче переносится пациентами. При лечении по схеме ПХТ такие осложнения, как стоматит, диспептический синдром, почечная и печеночная недостаточность, алоpecia, гипертермия – наблюдались значительно чаще и протекали тяжелее, чем при АГХТ. Тошнота и рвота разной степени выраженности при ПХТ отмечались в 85,5% случаев, при АГХТ – в 28,6%.

В контроле в 18,5% случаев ПХТ осложнилась диареей, из которых у 5 больных наблюдалось периодически появляющееся кишечное кровотечение, у 18,2% выявлен афтозный стоматит, у 28,5% – печеночная недостаточность средней тяжести, у 10,2% – температурная реакция до 37,8° с лихорадкой, у 24,6% пациентов отмечена алоpecia. При применении АГХТ осложнения имели место, но в единичных случаях и клинически протекали в легкой форме. Достоверное различие осложнений объясняет лучшую переносимость АГХТ по сравнению с ПХТ. У первичных больных эффективность предоперационной химиотерапии оценивалась частотой и длительностью ремиссии и появлением возможности оперативного лечения опухоли. При проведении АГХТ не отмечены случаи прекращения курса лечения по причине осложнений. Применение АГХТ в группе больных с рецидивом РШМ и распространением опухолевого процесса в 58,2% случаев позволило достичь ремиссии, у 31,8% произошла стабилизация процесса, у 10% больных отмечалось его прогрессирующее течение. При рецидивах РШМ с генерализацией процесса достоверных различий в эффективности АГХТ в зависимости от возраста больных не выявлено. Результаты эффективного лечения больных РШМ способом АГХТ в комплексе с М, в 2006 году внедрены в практику Республиканского онкологического диспансера РС-О-Алания, как научные достижения медицины.

Полученные данные достоверно иллюстрируют целесообразность лечения М больных РШМ в сочетании с АГХТ. В комплексном применении с АГХТ М давал клинический эффект уже на 8–9 сутки вплоть до окончания курса лечения, что вело к повышению уровня физической активности и психической адаптации больных, которые легче перенесли операцию. Все это позволяет утверждать, что М в комбинации с АГХТ с учетом его универсального иммуномодулирующего, кардио- и энцефалопротекторного действия [3] может быть использован как вспомогательный лекарственный препарат в комплексном лечении РШМ. Этот феномен благоприятного воздействия М на больных всех трех возрастных групп способствует решению вопроса о роли стрессорных факторов в патогенезе обменных сдвигов, характерных для РШМ, и их негативном влиянии на функциональную активность иммунокомпетентной ткани и клеточный метаболизм с ростом внутриклеточного содержания недоокисленных субстратов, часть из которых может выступать в качестве эндогенных мутагенов, влияющих на патогенез опухолевого роста.

Выводы. Предоперационная АГХТ в комплексном лечении первичных пациенток со II–III стадией РШМ, по сравнению с ПХТ, имеет преимущества, доказывающие возможность ее предпочтительного применения. Введение цитостатиков на крови больных РШМ существенно повышает эффективность химиотерапии и снижает ее токсическое воздействие. АГХТ может применяться в качестве резервного метода лечения рецидивов РШМ в стадии распространения опухолевого процесса, т.к. способствует жизненному оптимизму у тяжелых больных и росту сроков их выживаемости. Достоверное улучшение состояния больных при регрессии РШМ в результате АГХТ дает возможность проведения оперативного лечения у ряда тяжелых больных,

считавшихся неоперабельными. Милдронат в комбинации с АГХТ рекомендуется как вспомогательное лекарственное средство для комплексного лечения РШМ, так как препарат повышает резистентность к гипоксии, снижает структурные повреждения органов, нормализует содержание в плазме биоактивных веществ и гормонов, положительно влияет на качество жизни больных.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Методика плетидометрии в диагностике стадий новообразований: Метод. рекоменд.- М., 2005.– 12 с.
2. Бордюшков Ю.Н. Новые аспекты эндолимфатической терапии: Новое в решении проблемы онкологии /Под ред. Ю.С. Сидоренко.– М.,1990.– С.122–131.
3. Хадидова Л.В. и др. // Мат-лы VI Всерос. съезда онкологов.– Ростов-на-Дону.– 2005.– С.166–167.
4. Козырев К.М. Клинико-морфологические аспекты старческого амилоидоза в Республике Северная Осетия-Алания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 33 с.
5. Крейнина Ю.М., Шитилова А.Н. // Мат-лы VI Всерос. съезда онкологов.– Ростов-на-Дону.– 2005.– С.178–179.
6. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия.– Ростов-на-Дону, 2002.– 303 с.
7. Сидоренко Ю.С. Лимфохимиотерапия.– Ростов-на-Дону, 2003.– 319 с.
8. Сидоренко Ю.С. и др. // Мат-лы VI Всерос. съезда онкологов.– Ростов-на-Дону, 2005.– С.203–204.
9. Хадарцев А.А. и др. Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии внутренних органов и систем / Под ред. А.А.Хадарцева.– Тула, 2003.– 172 с.
10. Cataltepe S. et al. // Tumor Biol.–2002.– Vol.23.– P.439–444.
11. Duk J., et al. // Gynecol.– Oncol.–1990.– Vol.39, № 2.– P.186–194.
12. Gaarenstroom K. et al. // Anticancer Res.–1997.– Vol.17, № 4.– P.2955–2958.
13. Pras E. et al. // Int-J-Radiat-Onc-Biol-Phys.– 2002.– Vol. 52, №1.– p. 23–32.
14. Wollenberg B. et al. // Anticancer – Res.–1996. – Vol.16, № 5 – P.3117 – 3124.

ESTIMATION OF EFFECTIVE TREATMENT OF CARCINOMA OF UTERINE CERVIX BY THE AUTOHEMOCHEMOTHERAPY. INFLUENCE OF THE MILDRONATE

S.M. KOZYREVA, K.M. KOZYREV

Summary

For the first time it is given the assessment to the results of complex treatment of carcinoma of uterine cervix according to the autochemotherapy method with the using of pharmacologic preparation mildronate during the patients' preparation to the operation and after it. The reliable findings are received, confirming the advantages of autochemotherapy in combination with mildronate against traditional methods of the indicated pathology treatment. Under the influence of autochemotherapy the effectiveness of cytostatics' influence substantially increases, their toxic effect decreases, the survival is elevated and the patients' life improves.

Key words: autochemotherapy, mildronate



Козырева Светлана Мархатовна, врач высшей категории, зав. онкогинекологическим отделением Республиканского онкодиспансера РС-О-Алания. Провела >4000 тысяч операций, в т.ч. 400 расширенной экстирпации матки с придатками по Вертгейму. Отличник здравоохранения, первым Президентом РФ награждена именными грамотами.



Козырев Константин Мурадиевич, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой патанатомии с судебной медициной Северо-Осетинской госмедакадемии, заслуженный деятель науки РС-О-Алания, заслуженный работник здравоохранения РС-О-Алания, академик Нью-Йоркской академии наук. Более 200 научных работ, в т.ч. Федерального значения.