

боли у онкобольных признана фармакотерапия, которая проводится по ступенчатой схеме ВОЗ. В её основе лежит последовательная 3-ступенчатая схема приема анальгетиков – от слабых (парацетамол) до сильнодействующих (морфин, фентанил).

Применение комплекса препаратов на одной ступени проводят до тех пор, пока не исчерпывается полностью их эффект. Более 80% пациентов с генерализованными опухолевыми процессами нуждаются в опиоидных препаратах 2 и 3 степени ВОЗ, таких как трамадол, кодеин, бупренорфин, морфин, фентанил. При этом все применяемые длительно анальгетики, по принципам программы ВОЗ борьбы с болью, должны иметь только неинвазивные способы введения. Раньше это были только пероральные, трансмукозальные и ректальные формы таких опиоидных анальгетиков, как трамадол, кодеин, морфин и бупренорфин.

Длительность эффекта обычных таблеток (пероральных или трансмукозальных), а также капсул, свечей и капель для приема внутрь дает кратковременный эффект, как правило, не более 4-6 ч. Фармакодинамика этих лекарственных форм сопровождается пиковыми концентрациями в плазме крови, что вызывает побочные эффекты, которые при постоянном их повторении ухудшают качество жизни больных [3]. Ежегодно в мире регистрируются более 470 тысяч больных *раком шейки матки* (РШМ). Заболеваемость РШМ в разных странах мира неодинакова. Максимальные показатели заболеваемости на Гаити, в Никарагуа, Боливии, Гвинее; минимальные – в Китае, Турции, Сирии, Греции, Израиле. Несмотря на то, что в последнее десятилетие имеет место снижение уровня заболеваемости РШМ в экономически развитых странах, отмечается ее рост у женщин в возрасте до 35 лет (Англия, Австралия, Новая Зеландия). В России РШМ занимает 6 место (5,2%) в структуре заболеваемости и 7 (5,0%) в структуре смертности от злокачественных новообразований. Среди онкогинекологической патологии РШМ на 2 ранговом месте [2].

Гипербарическая оксигенация (ГБО) достоверно снижает токсические эффекты цитостатической терапии, тормозит рост первичных опухолей в эксперименте и повышает эффективность противоопухолевого лечения при числе сеансов ≥ 5 .

Цель работы – исследование влияния ГБО на проявление болевого синдрома у больных, страдающих РШМ [1].

В исследование были включены 32 пациентки с регионарно локализованными рецидивами РШМ III стадии после сочетанной лучевой терапии. Все пациентки получали полихимиотерапию по поводу рецидива заболевания по схеме ТС (паклитаксел 175 мг/м²+карбоплатин 300 мг/м²), 15 пациенток, включенные в основную группу исследования, получали дополнительно ГБО (барокамера ОКА-МТ в режиме 0,5 атмосфер, 10 сеансов по 40 минут). Все больные отмечали наличие болевого синдрома в виде тазовой боли. Для лечения болевого синдрома применялась терапия катадолоном в стандартной дозировке.

Для оценки интенсивности болевого синдрома применялась визуальная аналоговая шкала, которая имеет длину 10 см, один конец её соответствует отсутствию болевых ощущений, другой – боли максимальной (в представлении больного) интенсивности. Исходя из этих крайних значений, больной отмечает на шкале субъективную оценку интенсивности ощущаемой им боли.

На момент начала цитостатической и анальгетической терапии все больные оценивали интенсивность болевых ощущений на уровне 7-8 баллов. Затем больные обеих групп повторно оценили интенсивность болевых ощущений через 10 дней от начала лечения. В контрольной группе произошло снижение интенсивности боли до 4-5 баллов по визуальной аналоговой шкале, в основной группе у 14 пациенток болевой синдром был купирован полностью (0 баллов по визуальной аналоговой шкале) и только у одной пациентки сохранялся дискомфорт в области таза, оцененный ей в 1-2 балла.

Выводы. Визуальная аналоговая шкала представляет собой удобное средство для объективизации интенсивности болевого синдрома при прогрессировании РШМ и может быть использована для контроля эффективности анальгетической терапии. ГБО представляет собой эффективный способ увеличения анальгетической активности стандартных обезболивающих лекарственных средств при лечении рецидивов РШМ.

Литература

1. Евтюхин А. И., Дунаевский И. В., Шабут А. М., Шульга Н. И. Клинико-экспериментальное обоснование применения гипербарической оксигенации и транскраниальной электростимуляции у онкологических больных. Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интен-

сивной терапии // Мат-лы науч. конф. Под ред. В.И. Страшнова. Санкт-Петербург, 2001.

2. Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М. <http://www.tonc.ru/3840.18.08.2008>.

3. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. Правила назначения и применения трансдермальной терапевтической системы фентанила Дюрогезик у онкологических больных. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий». 2008. 36 с. ISBN 5-85502-082-7.

THE OBJECTIVISATION AND TREATMENT OF THE PAINFUL SYNDROME AT CYTOSTATIC THERAPY OF RELAPSES OF CANCER CERVIX OF THE UTERUS ON BACKGROUND HYPERBARIC OXYGENATION

R.F. SAVKOVA, L.F. YUDINA, M. A. GERASHCHENKO, A.S. DZASOKHOV

Moscow Regional Oncological Clinic, Central Regional Hospital, Balashiha, Moscow Region

Research of influence hyperbaric oxygenation on intensity of displays of a painful syndrome at the patients, suffering a cancer cervix of the uterus

Key words: cancer, neck of the womb, painful syndrome.

УДК 618.146-006.6

ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

С.М. КОЗЫРЕВА, Ю.С. СИДОРЕНКО*, К.М. КОЗЫРЕВ**

Подчеркивается целесообразность проведения неоадьювантной аутогемохимиотерапии в комплексном лечении у больных раком шейки матки IIВ стадии, так как предложенный метод сопровождается выраженным регрессионным эффектом и обеспечивает операбельность в 55,7% случаях. Аутогемохимиотерапия обладает низкой токсичностью и оказывает иммуномодулирующее воздействие, проявляющееся ростом количества лимфоцитов, Т- и NK-клеток, что способствует главному послеоперационному периоду и вносит свой вклад в улучшение результатов лечения. Лечебный патоморфоз в раковых опухолях шейки матки выражается в достоверном уменьшении площади паренхимы с 53,6 до 28,7% и росте доли стромы с 46,4 до 68,2%. Применение комплексного метода лечения рака шейки матки IIВ стадии аутогемохимиотерапией в сочетании с милдронатом достоверно повышает 3-летнюю выживаемость до 89,2%, а при сочетанно-лучевой терапии до 57,7% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: рак шейки матки, аутогемохимиотерапия, выживаемость.

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире, составляет 60% всех форм рака гениталий, занимая второе место среди злокачественных опухолей женской репродуктивной системы после рака тела матки [1,2,14]. Максимальные уровни заболеваемости РШМ фиксируются в активной в социальном отношении группе женщин в возрасте 45–55 лет. В то же время, анализ по возрастных показателей заболеваемости указывает на увеличение числа случаев РШМ среди молодых женщин в репродуктивной возрастной группе до 40 лет с максимальными показателями заболеваемости в возрасте до 29 лет [15,16]. В России среди заболевших РШМ 45,8% составляют больные моложе 50 лет и 5% – моложе 30 лет [6,7,12], и оперативному лечению (простая и расширенная экстирпация матки с придатками) подвергаются больные в основном I-IIА стадии. РШМ относится к числу опухолей, при которых возможности использования химиотерапевтических препаратов ограничены в силу их недостаточной эффективности при этой патологии [5,17]. Однако эти данные уточнены результатами применения внутриартериальной и эндолимфатической химиотерапии РШМ [8,9,11]. Особый интерес представляет метод аутогемохимиотерапии (АГХТ), который, как более эффективный и менее токсичный в сравнении со стандартной системной полихимиотерапией, был впервые предложен к применению в клинике Ю.С. Сидоренко (г. Ростов-на-Дону).

Биотерапевтическая составляющая АГХТ заключается, прежде всего, в качественном функциональном изменении свойств реинфузируемых клеток крови и биологически активных белков, что в клинике проявляется гемостимулирующим и иммуномодулирующим действием АГХТ, снижением частоты токсических осложнений химиотерапии, активацией неспецифической резистентности организма, увеличением общей и безрецидивной выживаемости и улучшением качества жизни онкологических больных [10]. До настоящего времени нет полной ясности в вопросе выбора оптимальной тактики лечения РШМ IIВ стадии, которая обеспечила бы достижение высокого лечебного эффекта, в том

* Ростовский НИ онкологический институт росмедтехнологий

** Республиканский онкодиспансер РСО-Алания, г.Владикавказ, Россия

числе, длительную выживаемость больных. Достижения при использовании цитостатиков, инкубированных на аутокрови, при опухолях различной локализации обусловили в данном исследовании выбор АГХТ в качестве первого этапа комплексного лечения РШМ IIВ стадии, что является актуальным для клинической онкологии [3,4].

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных раком шейки матки IIВ стадии путем применения неoadъювантной аутогеомоимотерапии и милдроната в комплексном методе лечения.

Материал и метод. В основу данной работы положены сведения о 164 больных РШМ IIВ стадии, которым было проведено комплексное или сочетанно-лучевая терапия (СЛТ) в гинекологических отделениях Республиканского (РСО-Алания) онкологического диспансера и Ростовского научно-исследовательского онкологического института в период с 2004 по 2006 гг. включительно.

Основанием для включения больных в исследование служили гистологическая верификация и IIВ стадия РШМ (T2bNxM0). Больные были разделены на 2 группы: основная – 106 женщин, получавших неoadъювантную АГХТ, из них – 37 пациенток – в комплексе с милдронатом [13]; контрольная – 58 пациенток, которые подверглись СЛТ. В исследуемых группах преобладали женщины в возрастных диапазонах 41–50 и 51 – 60 лет, что соответствует литературным данным, свидетельствующим о более высокой заболеваемости женщин в соответствующих возрастных группах. Среди больных, получавших АГХТ, процент женщин в возрастной группе 41–50 лет был достаточно высок (34,0%). При поступлении все больные предъявляли характерные жалобы, связанные с распространением и локализацией опухолевого процесса на шейке матки. Больные в 85–86% случаев жаловались на патологические выделения из половых путей, 53–55% – на боли. При первичном осмотре визуально оценивалась форма роста опухоли, ее размеры, своды влагалища; при бимануальном ректовагинальном осмотре каждой пациентки проводилась оценка характера роста опухоли, оценивалось состояние пришеечной части влагалища. По гинекологическому статусу первичные больные РШМ исследуемых групп до лечения почти не отличались друг от друга. Преобладали пациентки с эндометриальным ростом опухоли (51,9–44,8%), смешанный вариант встречался примерно одинаково в обеих группах. Преобладал плоскоклеточный рак без ороговения, примерно в 2 раза реже отмечен его гистотип с ороговением. Анализ групп больных по исходной морфологической структуре опухолей показал практически одинаковое распределение больных по данному признаку.

В исследование были включены две сопоставимые группы больных по основным прогностическим признакам. Больные основной группы получали комплексное лечение, первым этапом которого была АГХТ, затем при наличии условий выполнялось оперативное вмешательство с последующей лучевой терапией. Больные контрольной группы (ретроспективной) подвергались стандартной СЛТ. Всем больным основной группы противоопухолевые препараты вводили на 150 мл аутокрови больного, взятой из периферической вены в стерильный флакон с 50 мл глюцира. В этот же флакон сразу же после забора крови вводили химиопрепараты. После экспозиции в течение 30 мин. в термостате при температуре 37°C производили внутривенную капельную реинфузию аутокрови с цитостатиками. Используемая для АГХТ комбинация химиопрепаратов включала цитостатики разнонаправленного действия, рациональное сочетание которых предусматривало воздействие на все фазы цикла опухолевой клетки. Достигалось это применением алкилирующих агентов – циклофосфана, а также препаратов платины и противоопухолевого антибиотика. Разовые дозы химиопрепаратов составили: циклофосфан – 500 мг/м²; доксорубин – 50 мг/м²; цисплатин – 70 мг/м². Введение химиопрепаратов осуществлялось 2-кратно с интервалом 7–10 дней. Курс химиотерапии проводился на фоне гипергидратации с последующим форсированным диурезом. На фоне проводимой АГХТ 37 больных основной группы получали милдронат, по своему фармакологическому действию улучшающему клеточный метаболизм. Он восстанавливает равновесие между доставкой и потреблением клеткой кислорода, устраняет накопление токсичных продуктов обмена. Организм под влиянием милдроната быстрее восстанавливает энергетические ресурсы. Милдронат применялся во время курса АГХТ в виде внутривенных инъекций 10% раствора по 5–10 мл один раз

в сутки в течение 20 дней, затем принимался внутрь по 0,25 или 0,5 г 2 раза в сутки на протяжении 7–30 дней. Курс лечения начинался до операции и продолжался, не прерываясь, после нее.

Во время курса неoadъювантной АГХТ определялась ее непосредственная эффективность по изменившейся клинической симптоматике и степени регрессии опухоли шейки матки. Изучены гематологические и негематологические побочные реакции.

Оценку результатов проводили по рекомендациям ВОЗ по стандартизации через 7–10 дней после завершения химиотерапии. Кроме объективного эффекта проведенной терапии оценивалась также динамика клинических симптомов РШМ – выраженность болевого синдрома, патологические выделения из половых путей и другие признаки заболевания. Оперативное вмешательство выполнялось через 10 дней после второго введения цитостатиков на аутокрови. Степень повреждающего действия цитостатиков изучали морфологическими методами. Гистологическое исследование проводили всем больным до лечения и после.

Для количественной характеристики общей структуры РШМ измеряли площади основных структурных элементов опухоли: паренхимы, стромы и некроза с последующим вычислением их процентного соотношения по Г.Г. Автандилову. Оценку иммунного статуса проводили по количественным и функциональным показателям Т-клеточного, В-клеточного и макрофагального звеньев иммунитета с помощью тестов I и II уровня. Уровень иммуноглобулинов в сыворотках больных определяли в реакции радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Для изучения результатов комплексного лечения с использованием АГХТ анализировались частота и сроки появления локальных рецидивов и отдаленных метастазов у первичных больных 2-х групп в течение 36 месяцев после окончания лечения. Показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости определялись с помощью метода Каплана-Мейера. При статистической обработке результатов достоверной считалась разницы между значениями при $p < 0,05$.

Результаты. АГХТ в качестве первого этапа лечения подверглись 106 больных РШМ. По локальному статусу и данным инструментального обследования все больные с первичным РШМ были неоперабельны. Для оценки эффективности АГХТ учитывались субъективные, и объективные показатели. На основании изменения визуального размера опухоли шейки матки, дополненного ректовагинальным бимануальным исследованием и клинико-лабораторными методами судили о степени регрессии опухоли шейки матки. Клинические наблюдения позволили отметить ряд положительных сдвигов в регрессии симптомов заболевания. Первые субъективные признаки улучшения общего состояния больных проявились уже на 3–4 сутки после начала АГХТ. Патологические выделения из половых путей у обследуемых уменьшились на 46,2%. Боли внизу живота, в поясничной области перестали беспокоить ~ половину больных (уменьшились на 25,5 и 15,1% соответственно). Рост температуры тела, расстройство мочеиспускания перестали беспокоить 24 (22,7%) и 7 (6,5%) больных соответственно, общая слабость не беспокоит – 6 (5,7%).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном уменьшении или исчезновении болевого синдрома, патологических выделений из половых путей и нормализации общего состояния у больных РШМ IIВ стадии после проведения АГХТ и применения милдроната. Объективный эффект лечения оценивали через 10 суток после курса АГХТ. Одним из критериев эффективности лечения является изменение степени инфильтрации параметральной клетчатки. В результате проведения АГХТ заметно уменьшилась инфильтрация параметральной клетчатки: односторонняя – на 26,4%, двухсторонняя – на 20,5%.

Регрессия экзофитных новообразований проявлялась в виде уменьшения размеров опухоли. При эндометриальном росте опухоли отмечалось как уменьшение размеров самой опухоли, так и уменьшение размеров шейки матки, появлялась подвижность ее. При наличии кратера обращало на себя внимание уменьшение его размеров, сглаживание и уплощение краев опухоли. Ни полной регрессии, ни прогрессирования не было отмечено ни у одной больной. Выраженная (>50%) регрессия была у 56 (52,8%) больных. Стабилизация – у 36 (34,0%) больных (на 25<50%), у 14 – 13,2% (на <25%). Оценивая эффективность АГХТ у больных РШМ IIВ стадии можно отметить, что наряду с различной степенью регрессии опухолевого процесса, важным является купирование болевого синдрома, количества патологических выделений,отягощающих состояние пациенток, что ведет к

улучшению качества жизни этого контингента больных. Из 106 больных, получавших инициальную АГХТ, удалось выполнить операцию у 59 (55,7%) пациентов, оставшимся 47 (44,3%) пациентам из-за отказа от операции в связи с регрессией симптомов заболевания и негативного отношения к хирургическому вмешательству вторым этапом проводилась СЛТ.

Во время выполнения оперативных вмешательств не наблюдалось каких-либо интраоперационных осложнений. Из послеоперационных осложнений отмечалось формирование лимфокист у 15 (31,3%) больных после операции Вертейма и нагноение послеоперационной раны – у 6 (10,2%) больных при обоих объемах операции. Эффективность АГХТ подтверждалась также и морфологическими исследованиями. До лечения в структуре опухоли преобладала паренхима, занимая $53,6 \pm 4,2\%$, в то время как строма составляла $46,4 \pm 3,8\%$, очаги некроза были единичными. Строма опухолей была неравномерно выраженной и представлялась плотной волокнистой соединительной тканью бедной клетками. После курса неoadъювантной АГХТ часть опухолевых клеток подверглась некрозу и лизису. Обширные участки опухоли в поле зрения были представлены в основном клетками с вакуолизированной цитоплазмой и небольшим темным ядром, часть клеток деформирована.

В некоторых участках плоскоклеточного рака определялись мелкие множественные очаги некроза, местами с тенденцией к сливанию. Некротические очаги были представлены бесструктурными эозинофильными гомогенными массами с небольшим количеством сегментоядерных лейкоцитов. Наблюдалось увеличение стромального компонента опухоли при одновременном уменьшении паренхиматозного. Мелкие очаги некроза обнаруживались в параметральной клетчатке, где имели место инфильтрация лимфогистиоцитарными элементами, полнокровие сосудов. Индекс повреждения (ИП) паренхимы составил 46,5. При этом наблюдали увеличение площади стромы опухоли с $46,4$ до $68,2\%$ после проведенного неoadъювантного лечения, что статистически достоверно ($p < 0,05$). Площадь некроза опухоли после неoadъювантной АГХТ составила $3,1\%$. Таким образом, проведенное морфологическое исследование показало, что под действием неoadъювантной АГХТ в плоскоклеточном раке шейки матки происходят достоверные изменения, выражавшиеся в дистрофических некробиотических процессах, увеличении стромального компонента опухоли и уменьшении паренхиматозного. Эти изменения расценивались как проявления терапевтического патоморфоза II-III степени, так как морфологические изменения коррелировали с клиническими данными. Иммуный статус был исследован у 30 больных РШМ IIIB стадии. До лечения у них был выявлен ряд неблагоприятных сдвигов, характеризующихся снижением некоторых важных количественных показателей – содержания Т-лимфоцитов преимущественно за счет субпопуляции CD4+ (Т-хелперно-индукторной), что приводило к снижению иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (CD4+/CD8+); кроме того, у больных была угнетена функциональная активность как В-, так и Т-лимфоцитов в реакции бласттрансформации (РБТЛ). Эти изменения выражены и в относительных, и в абсолютных значениях; при исчислении в абсолютных значениях у больных отмечены сниженные уровни В-лимфоцитов, Т-клеток с маркером CD8+ и натуральных киллеров CD16+ (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика иммунного статуса больных РШМ IIIB стадии, абс. ч., %

Иммунологический показатель	Здоровые женщины, n=30		Больные РШМ, n=30	
	%	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$
Т-лимфоциты (CD2+)	$63,8 \pm 2,1$	$1,2 \pm 0,13$	$46,7 \pm 1,0^*$	$0,44 \pm 0,04^*$
В-лимфоциты (CD20+)	$20,4 \pm 3,1$	$0,36 \pm 0,02$	$16,7 \pm 1,89$	$0,16 \pm 0,01^*$
CD4+	$45,0 \pm 1,3$	$0,81 \pm 0,07$	$25,5 \pm 1,52^*$	$0,26 \pm 0,03^*$
CD8+	$22,0 \pm 2,4$	$0,40 \pm 0,02$	$22,0 \pm 1,43$	$0,22 \pm 0,03^*$
CD4+/CD8+	$1,7 \pm 0,02$		$1,16 \pm 0,05^*$	
CD16+	$18,0 \pm 1,1$	$0,32 \pm 0,03$	$15,6 \pm 1,32$	$0,16 \pm 0,03^*$
РБТЛ	ФГА	$52,0 \pm 2,7$	$29,41 \pm 1,59^*$	$0,27 \pm 0,03^*$
	ЛПС	$46,0 \pm 3,0$	$26,6 \pm 1,07^*$	$0,24 \pm 0,02^*$

Примечание: * – статистически достоверные различия со здоровыми, $p < 0,05$

В основной группе после лечения имела позитивная динамика параметров иммунного статуса, шел статистически достоверный рост процентного содержания Т-лимфоцитов за счет хелперно-индукторной субпопуляции (CD4+); уровня больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) и процента функционально активных В-клеток, отвечающих в РБТЛ (рис. 1).

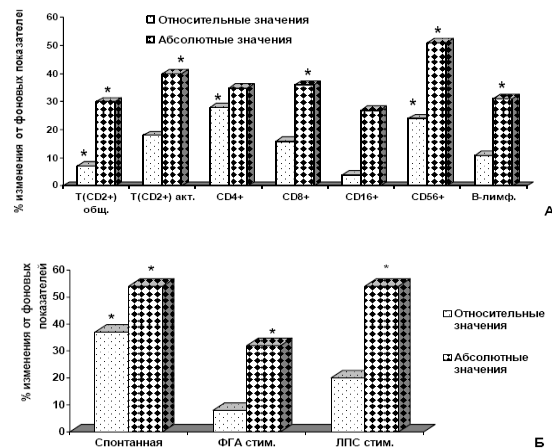


Рис. 1. Изменение уровня лимфоцитов в периферической крови у больных РШМ основной группы после лечения относительно фоновых показателей; * – статистически достоверные отличия от фоновых показателей ($p < 0,05$)

Сопоставление иммунологических параметров у больных основной и контрольной групп после лечения продемонстрировало преимущество основной группы: у лиц, получавших АГХТ с милдронатом, статистически достоверно выше, чем у больных контрольной группы, были процентные уровни лимфоцитов, в частности, Т-клеток и CD4+, а также абсолютное количество лимфоцитов и абсолютные уровни Т- и НК-клеток (CD56+, CD16+) и функционально активных Т- и В-лимфоцитов (рис. 2).

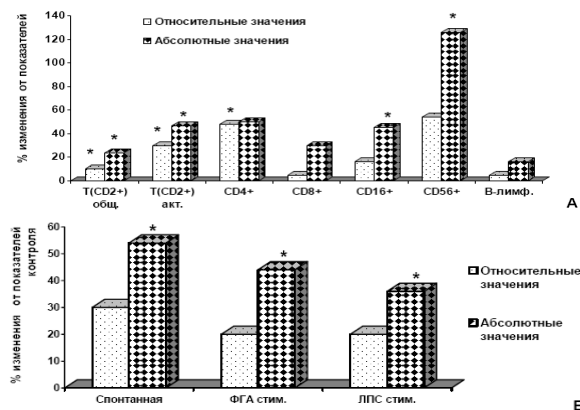


Рис. 2. Изменение уровня лимфоцитов в периферической крови у больных РШМ основной группы после лечения относительно показателей контрольной группы; * – статистически достоверные отличия от показателей контрольной группы ($p < 0,05$)

Таблица 2

Выживаемость больных РШМ IIIB стадии, подвергшихся первым этапом комплексного лечения аутогемотерапии (n=106), %

Показатель	Годы наблюдения		
	1	2	3
Выживаемость	100,0	$93,3 \pm 2,5$	$84,2 \pm 3,8$

Таким образом, результаты исследований показали эффективность неoadъювантной АГХТ, заключающуюся в позитивной динамике параметров иммунного статуса у больных РШМ IIIB стадии. По данным большинства авторов, 3-летний период является определяющим для большинства пациентов в связи с тем, что развитие рецидивов и метастазов идет преимущественно в первые 2 года после противоопухолевого лечения, результаты которого прослежены у всех пациенток (табл.2).

Трехлетняя выживаемость больных РШМ IIIB стадии, которым первым этапом комплексного лечения проводилась АГХТ,

зависела от наличия оперативного пособия. Данные о трехлетней выживаемости больных основной группы в зависимости от наличия оперативного пособия представлены в табл. 3.

Таблица 3

Трехлетняя выживаемость больных РШМ ПВ стадии, первым этапом комплексного лечения, получавших аутогеомохиотерапию, в зависимости от наличия оперативного пособия (%)

Вид лечения	Годы наблюдения		
	1	2	3
АГХТ+операция+СЛТ, n=59	100,0	96,5±2,3	89,2±4,3*
АГХТ+СЛТ, n=47	100,0	89,4±4,5	77,8±6,6*

Примечание: * – достоверно (p<0,05) по сравнению с 1-м годом наблюдения

Трехлетняя выживаемость больных РШМ ПВ стадии, где первым этапом комплексного лечения проходила АГХТ, затем операция и лучевое лечение, составила 89,2%. Схема лечения без операции характеризовалась показателями выживаемости – 77,8%. Интерес представляли сроки возникновения рецидивов и метастазов в основной группе наблюдения. Наилучшие результаты закономерно получены у больных, которым удалось выполнить операцию. Все 59 больных (100,0%) прожили 1 год без рецидивов и метастазов. Из 47 пациенток, которые после проведения АГХТ не подвергались хирургическому вмешательству, у 28 (59,6%) отмечено отсутствие рецидивов и метастазов, у 19 (40,4%) – живы с рецидивами и/или метастазами, у 6 (12,8%) наблюдались рецидивы, у 3 (6,3%) выявлены метастазы, 10 больных (21,3%) умерли от рецидива (метастазов). Время возникновения рецидивов у больных данной группы было следующее: на 2 году наблюдения после проведения лечения рецидивы выявлены у 6 (12,8%) пациенток, на 3 году – еще у 7 (14,9%). В данной группе из 106 больных рецидивы и метастазы были отмечены в разное время у 25 пациенток (23,6%). У 81 (76,4%) больных рецидивы и метастазы не были зарегистрированы.

Анализ результатов лечения РШМ ПВ стадии говорит о достоверном уменьшении частоты как местных рецидивов, так и отдаленных метастазов при использовании АГХТ первым этапом комплексного лечения, даже если оперативное лечение выполнить не удастся, что увеличивает общую и безрецидивную 3-летнюю выживаемость. Контрольную (ретроспективную) группу составили 58 пациенток со ПВ стадией РШМ, которым была проведена стандартная СЛТ (табл.4).

Таблица 4

Выживаемость больных раком шейки матки ПВ стадии в зависимости от метода лечения, %

Метод лечения	Годы наблюдения		
	1	2	3
Комплексный, n=106	100,0	93,3±2,5*	84,2±3,8*
Сочетанно-лучевой, n=58	78,6±5,3	62,2±6,4	57,7±6,5

Примечание: * – достоверные отличия от сочетанно-лучевого метода (p<0,05)

Практически на всех этапах показатели выживаемости при проведении неоадьювантной АГХТ были выше, чем при СЛТ (84,2 против 57,7% соответственно). У пациенток, которые не подвергались АГХТ, первые рецидивы и метастазы регистрировались уже в течение первого года наблюдения после лечения. Обращает на себя внимание большое количество как рецидивов, так и метастазов у больных контрольной группы (табл. 5).

Таблица 5

Частота развития и сроки появления рецидивов и метастазов у больных РШМ ПВ стадии после различных видов лечения, абс. ч., %

Метод лечения	Сроки развития, мес.						Всего	
	до 12		13–24		25–36			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комплексный, n=106	0	0*	11	10,4±2,9	14	13,2±3,2*	25	23,6±4,1*
Сочетанно-лучевой, n=58	5	8,6±3,7	11	19,0±5,1	17	29,3±5,9	33	57,0±6,5

Примечание: * – достоверные отличия от сочетанно-лучевого метода (p<0,05)

После лечения контрольная группа, получавшая СЛТ, не дает

статистически значимых отличий от исходных по большинству показателей. Отмечено снижение процентного содержания функционально активных Т-лимфоцитов и уровня IgA (табл. 6).

Таблица 6

Уровень иммуноглобулинов основных классов (Ig G, Ig A, Ig M) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных РШМ

Показатель	Фоновые показатели n=30	После лечения основная группа, n=30	После лечения контрольная группа, n=35
ЦИК, у.е.	15,2±4,6	35,0±9,6*	16,3±1,66**
Ig G, г/л	9,45±0,27	9,0±0,38	8,8±0,90
Ig A, г/л	1,54±0,13	1,72±0,22	0,96±0,14 **
Ig M, г/л	0,98±0,06	1,05±0,06	1,03±0,03

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с фоном (p<0,05); ** – достоверность различий между данными основной и контрольной группами (p<0,05)

Еще более явные изменения отмечены при исчислении показателей в абсолютных значениях: статистически достоверно повышаются уровни Т- и В-лимфоцитов, включая функционально активные, а также уровень НК-клеток (БГЛ, CD56+). В течение 1-го года наблюдения, у больных контрольной группы выявлены рецидивы и метастазы у 5 пациенток (8,6%), подвергшихся СЛТ. Ни у одной больной, первым этапом комплексного лечения которой была АГХТ, в 1-й год наблюдений рецидивы и метастазы выявлены не были. На 2-м году наблюдений рецидивы и метастазы выявлены у 11 пациенток (10,4%), получавших АГХТ, у 11 (19,0%) – СЛТ. На 3-м году рецидивы и метастазы выявлены у 14 (13,2%), получавших АГХТ, у 17 (29,3%) – СЛТ (p=0,015).

Таким образом, анализ 3-летних результатов лечения больных РШМ ПВ стадии свидетельствует о достоверном уменьшении частоты как местных рецидивов, так и отдаленных метастазов при применении АГХТ по сравнению с больными, при лечении которых этот метод не использовался. Результаты лечения с применением метода АГХТ были лучше, даже если оперативное лечение выполнить не удавалось. Приведенные данные по применению АГХТ первым этапом лечения РШМ ПВ стадии говорят об улучшении непосредственных и 3-летних результатов лечения, уменьшении частоты рецидивов и метастазов опухоли. Введение цитостатиков на аутокрови повышает эффективность химиотерапии, снижает частоту и степень выраженности побочных токсических реакций. Присоединение к АГХТ милдроната хорошо сказывается на переносимости лекарственного лечения.

Все это указывает на целесообразность применения АГХТ как первого этапа лечения больных РШМ ПВ стадии.

Выводы. Проведение неоадьювантной аутогеомохиотерапии у больных РШМ ПВ стадии целесообразно, так как сопровождается регрессионным эффектом и обеспечивает operability в 55,7% случаях. Аутогеомохиотерапия обладает низкой токсичностью и оказывает иммуномодулирующее воздействие, проявляющееся ростом количества лимфоцитов, Т- и НК-клеток, что способствует гладкому послеоперационному периоду и вносит свой вклад в улучшение результатов лечения. Лечебный патоморфоз в раковых опухолях шейки матки выражается в достоверном уменьшении площади паренхимы (с 53,6 до 28,7%), доле стромы (с 46,4 до 68,2%). Индекс повреждения паренхимы равен 46,5, что говорит о II–III степени патоморфоза. Применение лечения РШМ ПВ стадии аутогеомохиотерапией в сочетании с милдронатом достоверно повышает 3-летнюю выживаемость до 89,2%, а при сочетанно-лучевой терапии до 57,7% (p<0,05). Доля больных с рецидивом и (или) метастазами при проведении неоадьювантной аутогеомохиотерапии составляет 26,6%, а при сочетанно-лучевой терапии – 57% (p<0,05).

Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. с.315.
2. Винокуров В.Л. Рак шейки, тела матки и яичников: итоги и перспективы исследований в ЦНИРРИ МЗ РФ // Вопросы онкол. 2003. Т.49. №5. С. 49–52.
3. Козырева С.М., Козырев К.М. // ВНМТ. 2006. Т.ХІІІ, № 3. С.61–63.
4. Козырева С.М. Аутогеомохиотерапия в комплексном лечении рака шейки матки II стадии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2009. 25 с.
5. Кондакова Е.Ю., Ващенко А.В. и др. Первые успехи многокомпонентного лечения запущенных форм рака шейки матки у молодых с применением на I этапе индукционной полихимиотерапии // Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии. Обнинск, 2002. С. 93–96.
6. Морхов К.Ю. Комплексное лечение рака шейки матки. T2bN0-

1Мо: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 27 с.

7. Морхов К.Ю., Кузнецов В.В., Лебедев А.И. и др. Современные подходы к лечению рака шейки матки // Онкогинекология, 2005. №1. С. 16–20.

8. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия. Ростов н/Д, 2002. 303 с.

9. Сидоренко Ю.С. Лимфохимиотерапия. Ростов-на-Дону, 2003. 319 с.

10. Сидоренко Ю.С. и др. Повышение качества жизни больных раком шейки матки репродуктивного возраста в процессе комбинированного лечения. Мат-лы VI Всерос.съезда онкологов. Ростов-на-Дону, 2005. С.203–204.

11. Шишова М.И. Аутогемохимиотерапия в комплексном лечении рака шейки матки III стадии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2002. 25 с.

12. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2005 году. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2007. 251 с.

13. Шутенко Ж.В., Мейрена Д.В., Хази Х.Б. и др. Биохимический механизм действия милдроната // Экспер. и клин. фармакол. Рига, 1991. Вып. 19. С. 57–62.

14. Barton A. Lack of efficacy of interferon-alfa therapy in recurrent, advanced cervical cancer // USA Obstetrics & Gynecology Clinics of North America, 1995. P. 238–245.

15. Benedetti-Panici P., Greggi S., Colombo A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. P. 179–188.

16. Fischer H.W. Intralymphatic therapy for lymph node metastases of carcinoma of the cervix // Cancer, 1965. Vol.18. № 9. P. 1059–1065.

17. Kumar L., Grover R., Pokharel Y.H., Chander S. et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer. Two randomised studies // Austral. and N. Z. J. Med. 1998. Vol.38. № 3. P. 387–390.

18. Tambaro R., Scambia G. et al. The role of chemotherapy in locally advanced, metastatic and recurrent cervical cancer. Critical Reviews in oncology // Hematology, 2004. P. 52.

TREATMENT OF THE CANCER OF CERVIX OF THE UTERUS

S.M. KOZYREVA, Y.S. SIDORENKO, K.M. KOZYREV

Rostov Research Oncological Institute of Rosmadtechnologies
Republican Oncological clinic Alaniya, Vladikavkaz, Russia

The advisability of carrying the neoadjuvant autochemotherapy in the complex treatment of the patients with cervix of the uterus cancer of the IIB stage is accentuated; as the proposed method is followed by regression effect and provides operability in 55,7% of cases. Autochemotherapy possesses low toxicity and provides immunomodulatory effect, which causes the growth of lymphocytes, T and NK-cells. That leads to a safe postoperative period and contributes to the improvement of the results of the treatment. Medical pathomorphism in the cancerous growth of cervix of the uterus is seen in the real reduction in the area of parenchyma from 53,6 up to 28,7 % and in the growth of lobe of stroma from 46,4 up to 68,2%.

The appliance of the complex method of treatment of cervix of the uterus cancer of II B stage by autochemotherapy in combination with mildronate authentically raises triennial survivability to 89,2 % and with radiotherapy up to 57,7% (p<0,05).

Key words: cervix uteri cancer, autochemotherapy, survivability

УДК 616.613-003.7-07

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА КАМНЕОБРАЗУЮЩИХ СОЛЕЙ ПРИ НЕФРОЛИТИАЗЕ

В.В. КЛОЧКОВ, С.Н. МИКОВ, А.В. КЛОЧКОВ*

Показаны результаты изучения адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы девочек 12-15 лет с синдромом дисплазии соединительной ткани в зависимости от типа вегетативной дисфункции.

Ключевые слова: камнеобразующие соли, нефролитиаз

Мочекаменная болезнь является одним из распространенных урологических заболеваний и встречается не менее чем у 3% населения. В развитых странах мира из 10 млн. человек 400 тыс. страдают мочекаменной болезнью. Мочекаменная болезнь (МКБ) выявляется в любом возрасте. Соотношение мужчин и женщин составляет 52,8 и 47,2 % [4].

Распространенность мочекаменной болезни в России прогрессивно увеличивается, что отображается в росте числа пациентов, страдающих МКБ. Так в 2000 г. заболеваемость МКБ составляла 523,2 человека на 100 тыс. населения, а в 2002 г. – уже 535,8 на 100 тыс. населения [1,3]. Доказана эндемичность регионов России не только по частоте, но и по виду образуемых мочевых камней: в южных регионах доминируют камни из соединительной мочевой кислоты, а в Московском регионе – оксалаты [3].

Цель исследования – улучшение диагностики камнеобразующих солей in vivo при нефролитиазе.

Материалы и методы. Для определения степени активности камнеобразования и солевого состава конкремента применяется «Литос-система» [5]. Нами за основу исследования взят метод рентгеноспектрального микроанализа (РСМА), позволяющий проводить локальное определение элементного состава в зонах фации (высушенная капля) мочи [9]. РСМА применяется для качественного и количественного определения содержания различных химических элементов (кроме 12 элементов периодической системы Менделеева). В процессе исследования объект облучают пучком катодных лучей, в нем возникает вторичное рентгеновское излучение, специфическое для каждого элемента. Для исследования фация мочи изучается в отраженном свете через оптическую систему, являющуюся составной частью прибора. Затем в трубке создается вакуум. Исследуемый участок облучается потоком электронов и возбужденное вторичное излучение анализируется по спектрограммам [2]. В качестве электропроводящей подложки используется алюминиевая фольга, которая не содержит химических элементов, присутствующих в моче.

Анализ химических элементов в фации мочи проводили расфокусированным зондом на площадях различной величины и шагом 400–500 мкм. Так как содержание кристаллов солей в различных участках зон фации может быть разным, проводились замеры в пяти точках каждой зоны. За результат принимались усредненные данные. Однако следует учитывать то, что данный метод работает только при высокой степени активности камнеобразования, когда кристаллизация солей равномерная по всей фации мочи (рис. 1а). При умеренной степени активности камнеобразования, когда кристаллизация солей мочи отмечается в виде отдельных участков в краевой белковой зоне фации (рис. 1с), а также при слабой степени активности камнеобразования, когда имеются только отдельные кристаллы солей в краевой белковой зоне (рис. 1д), данный метод не работает.

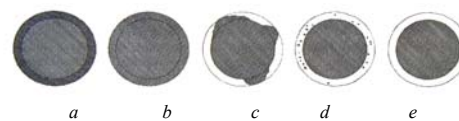


Рис. 1 Фации мочи с различной степенью насыщения кристаллами солей в краевой белковой зоне.

Как дополнение к определению вида камнеобразующих солей в комплексной диагностике уролитиаза, особенно при умеренной и слабой активности камнеобразования нами предлагается использовать метод спектроскопии комбинационного рассеяния (КР) света, в зарубежной терминологии – рамановская спектроскопия (Raman scattering) [6,7,10]. В настоящее время для исследования структуры и состава мочевых камней в основном применяются следующие методы: 1) морфологический анализ; 2) рентгеновский анализ кристаллического порошка (метод Дебая); 3) инфракрасная (ИК) абсорбционная спектроскопия. Тем не менее, данные методы не всегда эффективны и имеют свои недостатки. Главный недостаток перечисленных выше методов определение солевого состава камня in vitro, когда конкремент удален оперативно или отошел самостоятельно. Эти методы предполагают наличие большого количества вещества (камня), а также проведения предварительной подготовки образцов.

Для анализа локальных участков фации мочи нами был использован метод комбинационного рассеяния света. Для КР в наших целях применялась установка, которая состоит из отдельного блока представляющего источник лазерного излучения (лазер) мощностью 80–150 мВт, длина волны 532 нм (зеленая линия). После рассеяния на образце часть света направляется с помощью оптической системы на входную щель монохроматора, в котором происходит разложение рассеянного излучения в спектр благодаря двум дифракционным решеткам, работающим на отражение (два комплекта решеток 1800 и 1200 стрихов/мм). Затем излучение попадает на фотоумножитель (ФЭУ), после которого стоит счетчик одноэлектронных импульсов. Вся работа регистрирующей системы происходит под управлением компьютера. В работе нами использовался стереоскопический микроскоп МБС-10 с боковой подсветкой и большим рабочим расстоянием. На рис. 2 представлена схема оптического световода, который использовался при измерениях на установке с микроскопом МБС-10.

* г. Ульяновск. Ульяновский государственный университет.