

торные карты пациенток, проанализированы данные анамнеза, объективного исследования и лабораторных методов: микроскопического, цитологического, бактериологического, иммунологического и метода ПЦР-РВ. Последний метод включал в себя ВПЧ-скрининг на вирусы высокого канцерогенного риска, генотипирование и определение вирусной нагрузки. Критерия включения в группу исследования были следующие: отсутствие заболеваний, вызванных облигатными патогенами: сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, ВИЧ. Критерии исключения: беременность или лактация, системное применение антибактериальных препаратов в последние 2 месяца, использование местных лекарственных препаратов в течение трех недель, предшествующих обследованию. Для типирования и количественного определения ДНК ВПЧ использовали тест-системы «Ампли Сенси ВПЧ ВКР генотип-Fl», «Ампли Сенси ВПЧ ВКР скрин-титр-Fl». Концентрацию ДНК ВПЧ в исследуемых пробах определяли с использованием стандартных образцов с известной концентрацией ДНК ВПЧ и ДНК человека. Результат рассчитывается в логарифмах геномных эквивалентов вируса (ГЭ), нормализованных на 100 тысяч (10^5) геномов человека. Нормализация на количество геномов позволяет нивелировать эффект вариаций набора клинического материала. Материал исследовали с использованием анализатора «iQ5» Cyclo («Bio-RAD», США), комплекта тест-систем ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Полученные данные подвергнуты статистической обработке. Оценивались следующие статистические показатели: распределение эмпирических статистических совокупностей и параметров этого распределения, промежуточные итоги в виде абсолютных величин, относительные величины.

Результаты и их обсуждение. Определение вирусной нагрузки было проведено у 1336 женщин, обратившихся в клинику Нижнего Новгорода по поводу различных гинекологических заболеваний и генитальных инфекций. Вирус папилломы человека был обнаружен у 1128 обследованных (84,4%); у 208 чел. (15,6%) результаты исследования оказались отрицательными. Клинически малозначимая концентрация вируса (менее 3 lg копий геномов ВПЧ на 10^5 клеток) была отмечена у 640 пациенток (47,9%), т.е. почти у половины обследованных. Можно предположить, что в данной группе женщин высока вероятность самостоятельного излечения без применения медикаментозных и хирургических средств. Клинически значимая концентрация ВПЧ (3-5 lg копий геномов ВПЧ на 10^5 клеток) была зарегистрирована у 436 пациенток (32,6%), повышенная концентрация (более 5 lg копий геномов ВПЧ на 10^5 клеток) – у 260 женщин (19,5%). Определение генотипов ВПЧ проводилось у 2665 человек (табл.).

Таблица

Частота выявления различных генотипов ВПЧ ВКР

Частота выявления	Типы ВПЧ ВКР												Отрицательные	Не типизируются
	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59		
Абс.	342	76	181	92	42	124	78	294	135	729	95	100	304	73
%	12,8	2,9	6,8	3,5	1,6	4,7	2,9	11,0	5,1	27,4	3,6	3,8	11,4	2,7

Результаты анализа оказались отрицательными у 304 пациенток (11,4%); у 73 человек (2,7%) вирус был обнаружен, но генотип не определялся. «Отрицательными» названы пациентки, которые обследованы на генотипы с нарушением алгоритма обследования: генотипирование назначено без предварительного скрининга на ВПЧ ВКР. Формулировка – «генотип не определяется» вписывается в результат, если в анализе присутствует сигнал внутреннего контроля и отсутствуют сигналы по каналам идентификации. Такая ситуация возможна для образцов с низкой концентрацией ДНК вируса в образце. Наиболее распространенными оказались генотипы 56, 16 и 51. Генотип 56 был выявлен у 729 человек (27,4%), генотип 16 – у 342 человек (12,8%), генотип 51 – у 294 человек (11,0%). Частота выявления остальных генотипов варьировала от 1,6% до 6,8%. По результатам исследования установлено, что 16 генотип, который является генотипом высокого канцерогенного риска, занимает второе место по распространенности среди определяемых генотипов.

Выводы. Генодиагностика урогенитальной папилломавирусной инфекции позволяет выявлять этиологический фактор возможной патологии, персистенцию онкогенных папилломavirusов, определять группы повышенного риска по онкозаболе-

ниям урогенитального тракта у женщин.

Литература

1. Верчейчик, Г.И. Определение доминантных генотипов онкогенных папилломavirusов / Г.И. Верчейчик, Ж.А. Ситрибук, В.Ф. Еремин // В сб.: Сборник трудов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – М., 2010, С. 358–360.
2. Киселев, В.И. Молекулярные механизмы патогенеза гиперпластических и диспластических заболеваний репродуктивной системы и пути их фармакологической коррекции / В.И. Киселев // Патология шейки матки и генитальной инфекции. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 53–86.
3. Кувед, Д.А. Сравнение аналитических характеристик различных молекулярно-биологических тестов для диагностики папилломavirusной инфекции / Д.А. Кувед, О.Ю. Шипулина // Генодиагностика инфекционных болезней: Сб. тр. 5-ой Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2004. – Т.1. – С. 325–331.
4. Кувед, Д.А. Генодиагностика папилломavirusной инфекции высокого канцерогенного риска. Количественный подход / Д.А. Кувед, О.Ю. Шипулина // Патология шейки матки и генитальной инфекции. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 284–293.
5. Роговская, С.И. Папилломavirusная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 49–69.
6. Семенов, Д.М. Папилломavirusная инфекция / Д.М. Семенов, С.Н. Занько, Т.И. Дмитраченко. – СПб.: Диалект, 2008. – С. 44–48.
7. Сидорова, И.С. Фоновые и предраковые процессы шейки матки / И.С. Сидорова, С.А. Леваков. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – С. 14–21.
8. Шварц, Г.Я. Иммуномодулирующие средства в лечении ВПЧ-инфекции / Г.Я. Шварц, В.Н. Прилепская // Изопринозин в лечении папилломavirusной инфекции в гинекологической практике. – М.: Промоушн Микс, 2011. – С. 5–13.

GENODIAGNOSTICS OF GENITAL PAPILLOMA VIRAL INFECTION

L.D. ANDOSOVA, O.V. KACHALINA, A.V. BELOV, S.U. KUDELKINA

Nizhny Novgorod State Medical Academy in

The article presents the assessment of the prevalence of viral loading with various genotypes at women with gynaecological pathology by means of using the method of polymerase chain reaction.

Key words: papilloma viral infection, genetic typing, viral load.

УДК 618.146 – 006.6

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ АУТОГЕМОХИМИОТЕРАПИИ

С.М. КОЗЫРЕВА, К.М. КОЗЫРЕВ*

Подчеркивается роль предоперационной аутогемохимиотерапии в комплексном лечении первичных пациенток с IV стадией рака яичников, и особенно с полисерозитом, которая обладает по сравнению с традиционной химиотерапией совокупностью несомненных преимуществ, и тем самым, является существенным подспорьем в ряду базовых методов лечения злокачественной опухоли этой локализации.

Ключевые слова: рак яичников, аутогемохимиотерапия, качество жизни.

Рак яичников (РЯ) называют «тихим убийцей», т.к. клинически у многих больных первые проявления патологического процесса связаны с распространением опухоли за пределы яичника, а иногда и за пределы малого таза. С фатальным постоянством почти 70% пациенток впервые обращаются с заболеванием, уже достигшим 3 или 4 стадии [1,2,4,6]. По среднестатистическим данным в РСО-Алания (РСО-А) среди гинекологических заболеваний РЯ занимает 3 место после рака тела и шейки матки и смертность от него остается на первом месте.

* Республиканский онкологический диспансер РСО-Алания. г. Владикавказ, Зортова, 2.

ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития России. 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.

Заболеваемость РЯ достигает 10,2 на 100 тыс. женского населения в отдаленных регионах России, в Европе, Северной Америке – 9,5, в Индии и Южной Америке – 7,0 и ниже. Несмотря на постоянное усовершенствование методов лечения, показатели 5-летней выживаемости больных РЯ по всем стадиям не превышает 35%.

Примерно 90% злокачественных новообразований яичников исходят из целомического эпителия, который является производным мезодермы, может подвергаться метастазии и давать начало самым разнообразным опухолям. Малигнизация происходит под действием канцерогенов при наличии генетической предрасположенности.

Патоморфологически в 75% случаев РЯ бывает серозным, гораздо реже встречается муцинозный (20%), эндометриоидный (2%), светлоклеточный (1%) и недифференцированный рак (1%), а также злокачественная опухоль Бреннера (1%). На долю каждого из трех последних приходится менее 1% всех случаев РЯ.

Более 80% случаев РЯ наблюдается в постменопаузе. Пик заболеваемости приходится на 62-63 года. До 45 лет РЯ возникает реже, до 21 года диагностируется менее 1% случаев. В постменопаузе злокачественными являются примерно 30% опухолей яичников, в детородном возрасте – 7%.

Ценность исследования опухолевых маркеров и УЗИ для ранней диагностики РЯ не подтверждена популяционными испытаниями. Применение УЗИ абдоминальным датчиком характеризуется достаточной чувствительностью, но низкой специфичностью. Чувствительность влагалищного УЗИ при выявлении РЯ ранних стадий превышает 95%, однако его специфичность также не высока: на каждый выявленный случай приходится 10-15 ложноположительных результатов.

Ранняя диагностика РЯ при регулярном гинекологическом обследовании невозможна. Определенную роль в ней играет исследование уровня СА-125 в сыворотке, он повышен у 60% больных РЯ I-II стадий. Сотрудниками гинекологического отделения РОД РСО-А проведен анализ заболеваемости и смертности от РЯ за 5 лет (2005-2009 гг.).

Для сравнения показателей приведены данные за 2000-2009 гг., где пятилетняя выживаемость от РЯ по Российской Федерации составляет 35%, по РСО-А – 38%. В 2005 г. взято на учет в РОД РСО-А 44 больных РЯ, из них: I стадия – 6 (13,9%); II стадия – 6 (13,9%); III стадия – 5 (12,0%); IV стадия – 27 (60,2%). За 5 лет умерло 27 больных – 62,7%: IV стадия – 46,5%; III стадия – 9,3%; II стадия – 6,9%. Живы 37,3%.

Для сравнения: В 2000 г. взято на учет 20 больных: I стадия – 1 (5%); II стадия – 8 (40%); III стадия – 7 (35%); IV стадия – 4 (20%). Умерло 25% больных. В 2009 г. взято на учет 49 больных РЯ: I стадия – 3 (6,2%); II стадия – 9 (18,4%); III стадия – 13 (26,5%); IV стадия – 24 (48,9%). Умерло 10 больных – 20,4%. Из всех умерших больных в IV клинической группе с генерализацией процесса пятеро получали симптоматическое лечение. Остальные 5 пациенток, получавшие курсы *полихимиотерапии* (ПХТ), умерли в том же году.

Различают семейный РЯ, семейный РЯ и молочной железы и синдром Линча типа II (наследственный рак толстой кишки без полипоза в сочетании с аденокарциномами других локализаций, в первую очередь яичников, тела матки и молочных желез).

Риск РЯ при синдроме Линча типа II зависит от числа родственников I и 2 степени больных РЯ. В этой связи, медико-генетическое консультирование целесообразно проводить всем женщинам с отягощенным семейным анамнезом. Большое значение имеет выявление мутации гена BRCA1. Наследственные мутации в генах BRCA1 и LBSI ассоциированы с повышенным риском развития злокачественных новообразований.

Наличие мутации в гене BRCA 1 в 100% случаев было выявлено при серозном РЯ. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с обнаруженной мутацией в гене BRCA1 к моменту обращения диагностируется в более 90% случаев III-IV стадия заболевания, в то время как у больных без мутации в гене BRCA1 этот показатель равен 78,8%.

Эффективность химиотерапии препаратами платина + токсаны достоверно выше у больных РЯ с интактным генотипом, в то время как у BRCA1 носителей лучший эффект наблюдается при использовании монохимиотерапии препаратами платины. Таким образом, течение и прогноз заболевания хуже у пациенток BRCA1, ассоциированным с РЯ.

РЯ – мультифакторальное заболевание, одной из главных

причин которого является наличие генов предрасположения онкогенов BRCA I-II. Эти гены вовлечены в поддержание стабильности генома мутации в генах BRCA I-II. По данным мировой литературы, они могут являться причиной от 10 до 30% случаев возникновения РЯ. Благодаря выявлению этих мутаций в ДНК-праймерах, можно оценить частоту и собственно вклад мутантных аллелей во встречаемости РЯ в Российской Федерации. Тем более, что во всех развитых странах, диагностика мутации является обязательным компонентом в клинической онкологии.

Сегодняшнее состояние вопроса не дает полной ясности в выборе оптимальной тактики лечения РЯ, которая обеспечила бы высокий лечебный эффект, способствующий увеличению выживаемости больных.

РЯ относится к числу злокачественных опухолей, при которых возможности использования химиотерапевтических препаратов ограничены в силу их недостаточной эффективности [7]. В этой связи особый интерес представляет метод *аутогемохимиотерапии* (АГХТ), который, как более эффективный и менее токсичный в сравнении с базовой системой ПХТ, был впервые предложен к применению в клинике академика РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко. Клинический эффект этой новой методики лечения злокачественных опухолей заключается в качественно новом функциональном изменении свойств реинфузируемой крови, что 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 [3,5].

Положительные результаты при использовании цитостатиков, инкубированных на аутокрови, при опухолях различной локализации обусловили в настоящем исследовании выбор АГХТ в качестве первого этапа комплексного лечения РЯ, что для клинической онкологии является актуальным.

Цель исследования – улучшить непосредственные и отдаленные результаты комплексного базового лечения больных раком яичников путем применения неoadъювантной аутогемохимиотерапии в качестве дополнительного метода.

Материалы и методы исследования. Во время курса неoadъювантной АГХТ определялась ее непосредственная эффективность по изменившейся клинической симптоматике и степени регрессии опухолей. Изучены гематологические и негематологические побочные реакции.

Оценку непосредственных результатов проводили соответственно рекомендациям ВОЗ по стандартизации 7-10 дней после завершения химиотерапии. Кроме объективного эффекта проведенной терапии оценивалась также динамика клинических симптомов РЯ – выраженность болевого синдрома и другие признаки заболевания [8].

Оперативное вмешательство выполнялось через 10 дней после второго введения цитостатиков на аутокрови. Степень повреждающего действия цитостатиков изучали иммунологически. 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 ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения с использованием АГХТ анализировались частота и сроки появления локальных рецидивов и отдаленных метастазов у первичных больных. Показатели 3-летней общей и безрецидивной выживаемости определялись с помощью метода Каплана-Мейера. При статистической обработке результатов достоверной считалась разницы между значениями при $p < 0,05$.

Обследовано и пролечено 46 больных далеко зашедшим РЯ, из которых 16 проходили как первичные и 30 – с рецидивом заболевания, ранее подвергавшихся оперативному лечению и неоднократным курсам химиотерапии.

Первичные больные в IV (далеко зашедшей) стадии РЯ получили комплексное лечение в качестве предоперационной химиотерапии в сочетании с операцией и адъювантной химиотерапией. По способу предоперационной химиотерапии пациентки были разделены на 2 группы, по 8 женщин в каждой. В I (контрольной) группе до операции проводился курс ПХТ по схеме CMFV (Купера), во 2 (основной) группе – курс АГХТ.

Пациентки (30) с рецидивами РЯ, составившие 3 группу, и находящиеся в состоянии генерализации процесса, получали

АГХТ как самостоятельный метод лечения, или в сочетании с операцией.

Результаты и их обсуждение. Мониторинг контингента больных показал, что все 3 группы существенно не отличались по степени генерализации опухолевого процесса и возрастному составу. Большинство больных было старше 50 лет.

Патоморфологически в 92% случаев диагностировались серозные цистаденокарциномы, являющиеся в прогностическом плане наиболее неблагоприятными гистотипами злокачественных новообразований яичников.

Пациентки 3 группы несколько отличались от остальных больных тем, что резервы базовых методов лечения они исчерпали и имели неблагоприятный прогноз: 60% по причине изначальной значительной распространенности опухолевого процесса (III-IV стадии) и неадекватного объема оперативного вмешательства при инициальном лечении, 25% – в связи с наличием нескольких рецидивов и 15,8% больных с учетом короткой продолжительности ремиссии после первичного лечения менее полугода.

В первой и второй группах использовалось идентичное сочетание 4 цитостатиков (CMFV), в одинаковых курсовых дозах и сходной продолжительностью курса лечения. Различие этих групп состояло лишь в методике проведения химиотерапии.

АГХТ осуществлялась один раз в неделю, на курс лечения 4-5 инфузий. Разовые и курсовые дозы химиопрепаратов при АГХТ составили: 1) циклофосфан – 600+800-2800+3200 мг или тиофосфамид – 40+60-200+240 мг; 2) винбластин – 5+10 – 25+50 мг или винкристин – 0,5+1,0 – 2,5+5,0 мг; 3) метотрексат – 15+25 – 60+100 мг 4) фторурацил – 500+750-2500+3500 мг [5].

Пациентки контрольной группы ежедневно, с 1 по 28 день лечения, в форме внутримышечных инъекций получали циклофосфан по 200 мг. В 1, 8, 15 и 22 дни внутривенно последовательно вводились винкристин – 0,5-1,0 мг или винбластин 5-10 мг, фторурацил – 750-1000 мг и метотрексат – 20 мг. В течение всего курса химиотерапии, ежедневно внутрь назначался преднизолон по 10 мг.

Результаты лечения в двух группах первичных больных с IV стадией РЯ, отличавшихся только по способу предоперационной химиотерапии, позволило объективно оценить эффективность способа АГХТ, выявить его преимущества и с учетом этого определить показания к применению.

По нашим данным, если после традиционного курса химиотерапии по схеме CMFV ремиссия отмечена у 53,6% пациенток, то после АГХТ – у 79,6% больных. Клинический эффект значительно чаще наблюдался после АГХТ в 56,5% против 22,3% в контроле ($P<0,05$). Частота прогрессирования заболевания при АГХТ сократилась в 4,2 раза по сравнению с контрольной группой, получавшей химиотерапию традиционным способом (7,1 против 23,9%, $P<0,005$).

АГХТ оказалась эффективной и у самой тяжелой категории первичных больных с сочетанием асцита и гидроторакса, имеющих, по данным литературы, наиболее неблагоприятный прогноз. У 69,3% таких больных в результате АГХТ удалось достичь ремиссии, и еще у 15,9% – стабилизации процесса. И только у 14,8% пациенток заболевание продолжало прогрессировать. Особо внимания заслуживает тот факт, что у 4 пациенток с полисерозитом под влиянием АГХТ произошла полная резорбция экссудата в плевральных полостях.

В качестве иллюстрации эффективности предоперационного курса АГХТ приводим клинический случай.

Больная Б., 48 лет, поступила в гинекологическое отделение РОД с жалобами на одышку даже при небольшой физической нагрузке, резкую слабость, кашель, подъемы температуры до 38,4°C, боли слева в грудной клетке и внизу живота, уменьшение диуреза, рези при мочеиспускании, бессонницу. Общее состояние больной тяжелое. Кожные покровы бледные, акроцианоз. Частота дыхания – 29 в минуту. Аускультативно: справа – дыхание везикулярное, слева – резко ослаблено и выслушивается только в верхних отделах. Перкуторно: слева – тупость от нижнего края II ребра по средне-ключичной линии. Живот относительно мягкий, увеличен за счет асцитической жидкости и неподвижного опухолевого образования в гипогастрии. Печень увеличена, выступает на 2 см из-под края реберной дуги. Пальпаторно в эпигастрии уплотнение без четких контуров.

При гинекологическом исследовании: на месте матки и придатков округлое, «вколоченное» образование, тугоэластиче-

ской консистенции величиной 23×19×17 см. Задний свод инфильтрирован.

При цитологическом исследовании пунктата Дугласова пространства, найдены атипичные клетки железисто-папиллярного рака.

На ФЛЮ легких – слева в плевральной полости определяется жидкость до уровня II ребра. Выявлены признаки очагового поражения печени.

На основании полученных данных установлен диагноз: рак яичников IV стадия, полисерозит, правосторонний экссудативный плеврит, метастазы в печень, плевру, большой сальник. Произведена превральная пункция слева, эвакуировано 2,5 литра прозрачного экссудата соломенно-желтого цвета. Цитологический анализ экссудата обнаружил пласты атипичных клеток железистого рака. Был начат курс АГХТ. Произведено 5 введений химиопрепаратов на аутокрови. Общая доза химиопрепаратов составила: 220 мг Тио-ТЭФа, 4 мг винкристина, 3000 мг фторурацила и 60 мг метотрексата. Курс химиотерапии больная перенесла без осложнений. На контрольной флюорограмме от 16.12.98 г. свободной жидкости в плевральных полостях не обнаружено.

В результате АГХТ состояние больной значительно улучшилось: исчезли одышка, кашель боли в грудной клетке и в животе, нормализовались температура, сон и аппетит, увеличился диурез, значительно уменьшилась асцитическая жидкость, и прекратилось накопление экссудата в плевральной полости. При гинекологическом исследовании отмечено появление подвижности опухоли, уменьшение ее размеров более чем на 60%.

Таким образом, приведенное наблюдение свидетельствует о выраженном клиническом эффекте предоперационного курса АГХТ у наиболее тяжелой и прогностически неблагоприятной категории больных с полисерозитом. Улучшение состояния пациентки (регрессия опухоли, прекращение накопления экссудата в брюшной и плевральной полостях в результате АГХТ) сделали возможным выполнение оперативного вмешательства у крайне тяжелой больной, считавшейся неоперабельной.

В отличие от этого, в контрольной группе ни с одной больной с полисерозитом объективного клинического эффекта не получено. Более того, у 83,6% из них наблюдалось дальнейшее прогрессирование процесса и только у 16,4% – стабилизация.

Применение АГХТ у больных с рецидивом РЯ в состоянии генерализации опухолевого процесса, считающихся инкурабельными, позволило более чем в половине наблюдений (54,5%) достичь ремиссии. У 32,4% произошла стабилизация процесса с субъективным улучшением самочувствия и качества их жизни. В 13,1% случаев отмечалось дальнейшее прогрессирование болезни.

При рецидивах рака яичников в состоянии генерализации процесса достоверных различий в эффективности АГХТ в зависимости от возраста пациенток мы не выявили, хотя, по мнению ряда исследователей, попытка применения химиотерапии оправдана только у больных моложе 45 лет, а у остальных – возможно лишь симптоматическое лечение.

Следует отметить, что, у больных с рецидивами заболевания, имевших полисерозит, АГХТ была менее эффективной, чем у первичных пациенток с сочетанием асцита и гидроторакса.

Анализ побочных токсических реакций и осложнений химиотерапии показал, что АГХТ оказывает менее выраженное токсическое действие на организм и лучше переносится больными, чем традиционная ПХТ. Такие традиционные осложнения, как гепатотоксичность, диспептический синдром, алопеция, гипертермия – наблюдались значительно чаще и были выражены в большей степени, чем при АГХТ. Тошнота и рвота I-III степени выраженности при ПХТ имели место в 88,7% случаев, а при АГХТ – только в 40,2%, т.е. в более, чем в 2 раза реже [3,5].

В контрольной группе у 26,2% больных ПХТ осложнилась диареей, у 17,7% – стоматитом, у 29,2% – гепатотоксичностью, у 32,1% – лихорадкой и у 37,2% – алопедией, причем, выраженность осложнений, варьировала от I до IV степени. При АГХТ, указанные токсические проявления наблюдались лишь в единичных случаях легкой степени. Достоверное различие по частоте и степени выраженности указанных осложнений при двух вариантах химиотерапии объясняет причину лучшей субъективной переносимости АГХТ по сравнению со стандартным лечением.

Однако, по частоте развития и степени выраженности одного из самых распространенных осложнений ПХТ – лейкопении, в 1 и 2 группах первичных больных существенных различий

не отмечалось. Лейкопения ниже $3,0 \times 10^9$ обнаружено соответственно у 65,4% и 69,6% больных этих групп. Некоторое увеличение случаев лейкопений у пациенток с рецидивами до 75,4%, обусловлено, видимо, угнетением лейкопоза после предшествующих курсов ПХТ.

Ни одного случая досрочного прекращения курса лечения после АГХТ и, тем более, летальных исходов вследствие его осложнений не отмечено. В контроле, развившиеся осложнения у 2 пациенток, явились причиной преждевременного прекращения стандартного ПХТ лечения.

У первичных пациенток эффективность предоперационной химиотерапии оценивалась нами не только по частоте наступления ремиссии, но и по резектабельности опухоли при последующем оперативном вмешательстве, а также по степени выраженности лечебного патоморфоза в удаленных опухолях.

Прооперировано 10 пациенток 1 группы и 16 – 2-ой. Показатель доли операций полного объема в основной группе почти вдвое превышал уровень его в контроле: 60,1 против 32,1% ($P < 0,05$). Число ревизионных лапаротомий после предоперационной АГХТ составило только 11%, тогда как в 1 группе таких операций было значительно больше – 18,2% ($P < 0,05$). Сравнительная оценка полученных результатов двух способов предоперационной химиотерапии, их побочных проявлений и исходов последующих хирургических вмешательств у первичных больных с IV стадией рака яичников, свидетельствовала о преимуществах АГХТ.

Подтверждением этого являются показатели ближайших результатов лечения. Так, после комплексного лечения с предоперационной химиотерапией по схеме CMFV, длительность безрецидивного периода составила в среднем только 5,9±0,9 мес, а при использовании АГХТ – увеличилась до 12,7±1,3 мес, т.е. более, чем в 2 раза ($P < 0,05$).

Средняя продолжительность жизни в контроле была 12,2±1,5 мес, при АГХТ достоверно увеличилась до 20,5±2,1 мес. ($P < 0,05$).

Применение метода АГХТ у 30 больных с рецидивами рака яичников в состоянии генерализации опухолевого процесса, позволило у 24 из них улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность. Среднее значение жизни для всех больных этой группы составила 10,6±1,9 мес., а длительность безрецидивного периода – 7,8±1,3 мес. При достижении ремиссии после эффективной АГХТ, у 51,1% пациенток этой группы длительность безрецидивного периода увеличилась до 9,1±1,1 мес., а продолжительность жизни возросла до 13,5±2,1 мес. и значительно превышала срок жизни больных, у которых этот способ лечения оказался неэффективным.

Наиболее очевидными оказались преимущества АГХТ при сопоставлении показателей скорректированной выживаемости у первичных больных. Показано существенное увеличение ее в течение всего 5-летнего периода наблюдения при комплексном лечении с применением АГХТ в предоперационном периоде. Если в контрольной группе 4 и 5-летняя выживаемость равнялись – 0, то у больных основной группы эти показатели были равны 12,8%.

Преимущество АГХТ подтверждено у наиболее тяжелой категории первичных больных в предоперационном периоде с полисерозитом. Предоперационной АГХТ у первичных пациенток с сочетанием асцита и гидроторакса увеличивало почти вдвое безрецидивный период и продолжительность их жизни по сравнению с показателями в контрольной группе. Продолжительность безрецидивного периода увеличивалась с 4,1±0,8 до 9,9±1,1 мес., а продолжительность жизни – с 7,3±1,5 до 13,8±1,4 мес. ($P < 0,05$). Ни одна из пациенток с полисерозитом контрольной группы не прожила и 1,5 лет, тогда как в основной группе каждая четвертая больная прожила более 2 лет, а некоторые из них – более 5 лет.

Выводы. Предоперационная аутогемохимиотерапия в комплексном лечении первичных пациенток с IV стадией рака яичников, и особенно с полисерозитом, обладает по сравнению с традиционной химиотерапией по схеме CMFV совокупностью несомненных преимуществ, и тем самым, является существенным подспорьем в ряду базовых методов лечения злокачественной опухоли этой локализации. Клинический эффект аутогемохимиотерапии заключается в качественно новом функциональном изменении свойств реинфузируемой крови, что проявляется гемостимулирующим и иммуномодулирующим действием, снижением частоты токсических осложнений химиотерапии, активацией неспецифической резистентности организма, увеличением общей и безрецидив-

ной выживаемости больных раком яичников. Аутогемохимиотерапия повышает эффективность полихимиотерапии и снижает ее токсичность, клинически оправдана и целесообразна и может применяться в качестве резервного метода лечения рецидивов рака яичников в состоянии генерализации опухолевого процесса, поскольку позволяет у тяжелых инкурабельных больных улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность.

Литература

1. Методические и организационные принципы селективного скрининга рака шейки матки, тела матки и яичников / И.В. Залужский [и др.] // Вопросы онкологии, 2006.– Т.52.– №1.– С. 74–77.
2. Канаев, С.В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей /С.В. Канаев // Практическая онкология, 2008.– Т.9.– №1.– С. 1–8.
3. Козырева, С.М. Аутогемохимиотерапия в комплексном лечении рака шейки матки II стадии: Автореф. дис. ... канд. мед. Наук / С.М. Козырева.– Ростов н/Д, 2009.– 25 с.
4. Олейник, В.В. Комбинированные хирургические вмешательства при распространенных злокачественных опухолях органов малого таза /В. В. Олейник. //Вопросы онкологии, 2007.– Т.53.– №1.– С.79–83.
5. Сидоренко, Ю.С. Аутогемохимиотерапия / Ю.С. Сидоренко.– Ростов н/Д, 2002.– 303 с.
6. Тюляндин, С.А. Лечение больных распространенным раком яичников / С.А. Тюляндин // V ежегодная Российская онкологическая конференция.– М., 2001.– С.18–20.
7. Ovarian recurrence after radical trachelectomy for adenocarcinoma of the cervix. Department of Gynecology and Obstetrics, Hôpital Tenon, Paris, France. Am J. Obstet Gynecol / M. Piketty [et al.].– 2007, Feb;196(2):e22.
8. Tavassoli, F.A. World Health Organization of tumors. Tumours of the Breast and Female Genital Organs / F.A. Tavassoli, P. Devilee.– Lion,2003.

THE RESULTS OF COMPLEX TREATING PATIENTS WITH OVARY CANCER BY MEANS OF AUTOHEMOCHEMOTHERAPY

S.M. KOZYREVA, K.M. KOZYREV

Northern Ossetia – Alania Republican Oncologic Dispensary, Vladikavkaz
Northern Ossetia – Alania State Medical Academy, Vladikavkaz

The role of preoperative autohemochemotherapy is stressed in regarding to the complex treatment of primary patients with the 4th stage of ovary cancer and, especially, with polyserositis which has a combination of undoubted benefits in comparison with traditional chemotherapy and by this it is a significant help in the number of basic methods of malignant tumor treatment in this localization.

Key words: ovary cancer, autohemochemotherapy, quality of life.

УДК 618.19-006.6-033.2:616.24-092

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИЕ

И.И. АНДРЕЯШКИНА*

В работе представлен анализ данных литературы и результатов собственных наблюдений автора относительно выявления динамики изменения коагуляционного гемостаза у больных раком молочной железы с метастазами в легкие. Проведена оценка характера изменения параметров коагуляционного гемостаза и фибринолиза по общепринятым показателям, таким как протромбиновое время, протромбиновый индекс, протромбиновое отношение, а также тромбиновое время, уровень фибриногена и скорость фибринолиза.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в легкие, коагуляционный гемостаз.

Метастазирование, как этап опухолевого процесса вызывает выраженные нарушения в системе гемостаза, характеризующиеся усилением фибринолиза, активацией прокоагулянтной системы крови за счет массивного генерализованного повреждения сосудистой стенки, повышением ее адгезивных свойств. [1,3,4]. При метастазировании рака молочной железы в легкие большое значение имеет учет факторов, предсказывающих эф-

* НУЗ «Дорожная клиническая больница» на ст. Саратов II ОАО «РЖД»