

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КЕМЕРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ДЕПАРТАМЕНТ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ



Медицина в Кузбассе



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Основан в 2002 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
А.Я. ЕВТУШЕНКО

Издатель:

НП «Издательский Дом
Медицина и Просвещение»

Адрес:

г. Кемерово, 650056,
ул. Ворошилова, 21
Тел./факс: 73-52-43

Шеф-редактор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

А.А. Черных
И.А. Коваленко

Директор:

С.Г. Петров

Издание зарегистрировано в
Сибирском окружном межрегиональном
территориальном управлении
Министерства РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций.

Свидетельство о регистрации
№ ПИ 12-1626 от 29.01.2003 г.

Отпечатано:

ООО «АНТОМ», 650004,
г. Кемерово, ул. Сарыгина, 29

Тираж: 500 экз.

Розничная цена договорная

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агаджанян В.В., Барбараш Л.С., Курилов К.С. —
зам. главного редактора, Луцик А.А. — зам. главного редактора,
Михайлуц А.П., Разумов А.С. — ответственный секретарь,
Швец Т.И., Чурляев Ю.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ардашев И.П. (Кемерово), Барбараш О.Л. (Кемерово),
Брюханов В.М. (Барнаул), Бураго Ю.И. (Кемерово),
Галеев И.К. (Кемерово), Глушков А.Н. (Кемерово), Гор-
батовский Я.А. (Новокузнецк), Громов К.Г. (Кемерово),
Гукина Л.В. (Кемерово), Ефремов А.В. (Новосибирск),
Захаренков В.В. (Новокузнецк), Золоев Г.К. (Новокуз-
нецк), Ивойлов В.М. (Кемерово), Казакова Л.М. (Кеме-
рово), Колбаско А.В. (Новокузнецк), Копылова И.Ф.
(Кемерово), Криковцов А.С. (Кемерово), Новиков А.И.
(Омск), Новицкий В.В. (Томск), Подолужный В.И.
(Кемерово), Рыков В.А. (Новокузнецк), Сапожков А.В. (Ке-
мерово), Селедцов А.М. (Кемерово), Сытин Л.В. (Новокуз-
нецк), Темерханов Ф.Т. (Кемерово), Усов С.А. (Кемерово),
Устьянцева И.М. (Ленинск-Кузнецкий), Ушакова Г.А. (Ке-
мерово), Хайновская И.Я. (Кемерово), Ханченков Н.С.
(Кемерово), Царик Г.Н. (Кемерово), Чеченин Г.И. (Новокуз-
нецк), Шмидт И.Р. (Новокузнецк), Шраер Т.И. (Кемерово).

Спецвыпуск № 11 – 2004

Медицина в Кузбассе: Спецвыпуск № 11-2004: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОГИНЕКОЛОГИИ. Материалы научно-практической межрегиональной конференции. г. Кемерово, 2 декабря 2004 года. - Кемерово: ИД "Медицина и Просвещение", 2004. - 76 с.

Спецвыпуск содержит материалы научно-практической межрегиональной конференции, посвященные проблемам ранней диагностики, лечения, профилактики и реабилитации больных с опухолевыми заболеваниями яичников, шейки и тела матки.

Ответственный за выпуск:

Магарилл Ю.А. - доцент, канд. мед. наук,
заведующий кафедрой онкологии КемГМА,
ведущий специалист ДОЗН по онкологии.

Спонсоры конференции - фармацевтические фирмы

**АВЕНТИС,
ГЛАКСО СМИТ КЛЯЙН,
ЭЛИ ЛИЛЛИ,
ШЕРИНГ ПЛАУ,
ЭБЕВЕ,
РЕДДИС,
ХОФФМАН ЛЯ РОШ,
НУТРИЦИЯ,
БОФУР ИПСЕН**



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ



АРТЫМУК Н.В., ШАКИРОВА Е.А.

*Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово*

ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОК С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В последние десятилетия в структуре соматических заболеваний значительно возросла частота нейроэндокринной патологии. По данным литературы, гипоталамическим синдромом (ГС) страдают 4,3-12,7 % девочек-подростков, 7,1-25 % женщин репродуктивного возраста (Сутурина Л.В., 2002). Имеющиеся при этом заболевании метаболические и гормональные нарушения влияют на частоту и особенности течения гиперпластических процессов эндометрия.

Цель исследования – изучить частоту, структуру и особенности гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с гипоталамическим синдромом, во взаимосвязи с состоянием гормонального статуса у этих больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основную (первую) группу составили 150 пациенток с ГС, в группу сравнения вошли 168 пациенток без нейроэндокринных нарушений (вторая группа).

Проводилось общеклиническое и гинекологическое обследование. Определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола (E_2), тестостерона, кортизола, С-пептида, глобулина связывающего половые стероиды (ПССГ), лептина проводилось на 5-6 день менструального цикла у женщин с сохраненным менструальным циклом, уровня прогестерона – на 21-22 день цикла, иммуноферментным методом при помощи стандартных наборов «DSL», «Алкор Био». Ультрасонография органов малого таза (УЗИ) проводилась на аппарате «Аloка-630», работающем в реальном масштабе времени, с использованием линейного датчика частотой 3,5 МГц и трансвагинального датчика. Определение цитозольных рецепторов эстрадиола (E_2) проводилось конкурентным радиолигандным методом, с использованием разделения связанного и свободного стероида на активированном угле, покрытом декстраном, с использованием меченого E_2 фирмы «NEN». Состояние полости и слизистой оболочки матки оценивалось с помощью жидкостной гистероскопии, производимой с помощью жесткого 7 мм гистероскопа фирмы «Olimpus». Лапароскопия проводи-

лась по стандартной методике, с помощью 10 мм лапароскопа фирмы «Olimpus».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди гинекологических заболеваний у пациенток с ГС достоверно чаще, чем в группе сравнения, регистрировались гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) и миома матки – у 96 женщин (64 %) и 44 пациентки (26,2 %); 85 обследованных (56,7 %) и 57 женщин (33,9 %), соответственно ($p < 0,001$). С высокой частотой выявлялись воспалительные заболевания половых органов ($p = 0,321$) и аденомиоз ($p = 0,145$). В группе сравнения преобладали воспалительные заболевания матки и придатков (рисунок).

Сочетание ГПЭ с миомой матки отмечалось у 38,5 % и 40,9 % случаев ($p = 0,394$), с миомой и аденомиозом – у 26 % и 22,7 % случаев ($p = 0,338$). У пациенток с ГС реже наблюдалось сочетание ГПЭ с эндометритом – 6,3 % и 27,3 % случаев ($p = 0,034$). Изолированно ГПЭ встречались у 21 женщины с ГС (21,9 %), что было достоверно чаще, чем в группе сравнения – у 4 женщин (9,1 %) ($p = 0,032$).

Клинические проявления ГПЭ отсутствовали у 15,6 % женщин 1-й группы, во 2-й группе клиника ГПЭ имела место у всех женщин ($p = 0,003$). Рецидивирующее течение ГПЭ у пациенток с ГС наблюдалось в 34,7 % случаев, в группе сравнения – у 5,8 % женщин ($p < 0,001$).

По данным УЗИ, ГПЭ выявлены у 68 женщин 1-й группы (70,8 %), в том числе у 24-х женщин в постменопаузе (76,1 %), во 2-й группе – у 42 женщин (95,5 %) ($p < 0,001$). Частота ложноотрицательных результатов у женщин 1-й группы составила 29,2 % (в постменопаузе – 35,7 %), во 2-й группе – 4,5 % ($p < 0,001$).

Лечение ГПЭ у больных с ГС в большинстве случаев было неэффективным: в 12 случаях (35,3 %) назначались комбинированные эстроген-гестагенные препараты (ригевидон, нон-овлон, бисекурин, овидон); в 18 (52,9 %) – гестагены (норколут, оргаметрил, 17-оксипрогестерона капронат), в 4-х (11,8 %) – антигонадотропины (данол, даназол). У 23 женщин с ГС (24 %) проводились гистероскопия и диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала, у 13 пациенток (13,5 %) – в сочетании с лапарос-

Частота гинекологических заболеваний у женщин с ГС и в группе сравнения



копией и резекцией или биопсией яичников, у 73 больных (76 %) – гистерэктомия. Показаниями к гистерэктомии у женщин 1-й группы с ГПЭ являлись ГПЭ в постменопаузе (42 женщины или 57,5 %), патологическая кровопотеря, рецидивирующее течение, неэффективность консервативной терапии (23 женщины или 31,5 %), сочетание с опухолями яичников, ростом миомы и т.д. (8 пациенток или 11 %). Во 2-й группе гистерэктомия проведена 38 женщинам (86,4 %). Основными показаниями к гистерэктомии являлись сочетание ГПЭ с другими гинекологическими заболеваниями (30 женщин или 78,9 %, $p < 0,001$), ГПЭ в постменопаузе (3 женщины или 7,9 %, $p = 0,002$) и патологическая кровопотеря (5 женщин или 13,2 %, $p < 0,001$).

В 1-й группе отмечались большая, чем во 2-й группе, продолжительность гистерэктомии – $134,6 \pm 32$ мин. и $111,8 \pm 32,4$ мин. ($p < 0,001$) и кровопотеря – $408,7 \pm 127,3$ мл и $275,0 \pm 66,8$ мл ($p < 0,001$), соответственно. В послеоперационном периоде в 1-й группе осложнения развились у 22 женщин (30,1 %), во 2-й группе – у 2-х женщин (5,3 %) ($p < 0,001$). В 1-й группе в 14 случаях (19,2 %) имели место нарушения заживления послеоперационных швов (инфильтрат, нагноение, несостоятельность), в 4-х – тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, в 2-х – динамическая кишечная непроходимость, в одном случае – перитонит и разрыв аневризмы сосудов головного мозга. Послеоперационная летальность у больных ГС составила 1,4 %. Во 2-й группе отмечено два осложнения, обусловленные инфильтратом послеоперационного шва, послеоперационная летальность отсутствовала.

В гистоструктуре эндометрия в обеих группах преобладала железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (74 % и 84,1 %, $p =$

0,124). Аденоматозная гиперплазия в 1-й группе наблюдалась у 9,4 % женщин, во 2-й – отсутствовала ($p = 0,042$). Хронический эндометрит в 1-й группе встречался реже (5,2 % и 22,7 %, $p = 0,002$), а железистые полипы, напротив, достоверно чаще, чем во 2-й группе (15,6 % и 2,3 %, $p = 0,020$).

Морфологическое состояние ткани яичника оценено у 86 пациенток с ГС и ГПЭ. Состояние ткани яичников соответствовало возрастной норме только у 15 женщин с ГС (17,4 %). Почти у половины пациенток выявлялся поликистоз яичников (48,8 %), у 11,6 % женщин – стромальный текоматоз и фолликулярные кисты яичников.

Осложненное течение послеоперационного периода также значительно чаще отмечено в 1-й группе – у 17 женщин (20 %). В 14 случаях (16,4 %) наблюдалось нарушение заживления послеоперационных швов (инфильтрат, абсцесс, несостоятельность послеоперационного шва), в 3-х – тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Во 2-й группе осложнение (нагноение послеоперационных швов) отмечено только у одной пациентки ($p < 0,001$).

В структуре гинекологических заболеваний у пациенток с ГС преобладали гормональнозависимые «пролиферативные заболевания»: ГПЭ, миома матки, аденомиоз. Известно, что одним из определяющих факторов развития «пролиферативных заболеваний» является дисбаланс между апоптозом и пролиферацией, а среди триггерных механизмов, контролирующих апоптоз, важная роль принадлежит гормональному статусу (Радзинский В.Е., 2002).

У пациенток с ГПЭ гормональный статус характеризовался низким уровнем прогестерона ($0,4 \pm 0,8$ нмоль/л, $p < 0,001$), высоким соотношением ЛГ/ФСГ ($5,53 \pm 4,64$, $p < 0,001$) за

счет относительного снижения ФСГ ($1,62 \pm 0,81$ МЕ/л, $p = 0,04$), высоким содержанием ПССГ ($56,5 \pm 11,7$ нмоль/л, $p = 0,008$) и С-пептида ($0,996 \pm 0,348$ нг/м, $p = 0,04$). На важную роль относительной гиперэстрогении в развитии ГПЭ указывали ранее и другие исследователи (Серов В.Н. и соавт., 1995). Чернуха Г.Е. и соавт. (2002) также отмечали, что при сочетании ГПЭ с ожирением гормональный статус больных характеризуется повышением соотношения ЛГ/ФСГ и гиперандрогенией.

Количество цитозольных рецепторов E_2 у больных ГС репродуктивного возраста, страдающих ГПЭ, составляло, в среднем, $1126,0 \pm 234,0$ им/мин, что было достоверно выше, чем в группе сравнения ($1784,0 \pm 358,0$ им/мин, $p < 0,001$).

В постменопаузе в 1-й группе происходило достоверное увеличение количества E_2 -рецепторов ($1926,0 \pm 1126,2$ им/мин, $p = 0,039$). Во 2-й группе количество E_2 -рецепторов в эндометрии относительно молодых женщин было значительно снижено ($804,0 \pm 435,0$ им/мин, $p < 0,001$). Количество E_2 -рецепторов в эндометрии у женщин с ГС в постменопаузе было статистически значимо больше, чем во 2-й группе ($p = 0,008$).

У пациенток с ГС выявлена отрицательная обратная корреляционная зависимость между уровнем E_2 в сыворотке крови и количеством рецепторов в эндометрии ($r = -0,474$, $p = 0,012$).

Таким образом, в структуре гинекологических заболеваний у пациенток с гипоталамическим синдромом гиперпластические процессы эндометрия занимают ведущее место и составляют 64 %. Гиперпластические процессы эндометрия отличаются рецидивирующим течением, резистентностью к гормонотерапии, у каждой десятой пациентки выявляется предрак эндометрия, что, вероятно, обусловлено состоянием гормонального статуса и рецепторного аппарата эндометрия. У большинства пациенток с гипоталамическим синдромом и гиперпластическими процессами эндометрия выявляются морфологические изменения в яичниках (поликистоз, стромальный текаматоз). Количество E_2 -рецепторов в репродуктивном возрасте было достоверно меньше, чем в группе сравнения, с возрастом их количество увеличивалось, и было больше, чем в группе сравнения, что, вероятно, определяется особенностями гормонального статуса и обуславливает характер течения гиперпластических процессов эндометрия.

БАЖЕНОВА Л.Г., ПОКАЧАЛОВА М.В., БЕЛОВ В.Н., ПРОМЗЕЛЕВА Н.В.,
ПРОМЗЕЛЕВ Е.Г., ГРАЧЕВА Л.М., ГОЛОВНИНА И.В., БЕЛОГОРЛОВА Т.И.

*Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
МУЗ Онкологический диспансер,
МУЗ Городская клиническая больница № 1,
г. Новокузнецк*

СОДЕРЖАНИЕ АЛЬФА-2 МАКРОГЛОБУЛИНА И АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ АЛЬФА-2 ГЛИКОПРОТЕИНА ПРИ ОПУХОЛЯХ И ОПУХОЛЕВИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ЯИЧНИКОВ

Изучено содержание основных белков семейства макроглобулинов – альфа-2 макроглобулина (МГ) и ассоциированного с беременностью альфа-2 гликопротеина (АБГ) – в сыворотке крови больных с ретенционными кистами, доброкачественными эпителиальными опухолями и раком яичников 1-й стадии. Установлено статистически значимое повышение уровня АБГ в сыворотке крови больных раком яичников, в сравнении со здоровыми женщинами и с больными, имеющими доброкачественные пролиферативные процессы в ткани яичников. Аргументирована точка зрения относительно возможности использования АБГ в качестве неспецифического маркера рака яичников у больных репродуктивного возраста.

Белки семейства макроглобулинов, к которым относятся альфа-2 макроглобулин (МГ) и ассоциированный с беременностью альфа-2 гликопротеин (АБГ), известны как ингибиторы протеиназ [1, 2]. Наряду с данными свойствами, макроглобулины обладают способностью регуляции функций иммунной системы. Все макроглобулины способны угнетать пролиферацию периферических мононуклеарных клеток, индуцированную митогенными лектинами, аллогенными клетками, туберкулином и липополисахаридами [1, 3]. Наиболее выраженными иммуносупрессивными свойствами обладает АБГ. Именно поэтому АБГ принадлежит до 70 % иммуносупрессивного потенциала плазмы крови беременных женщин [4, 5].

Макроглобулины рассматривают в качестве неспецифических маркеров злокачественных процессов и связывают с локальным биосинтезом опухолевыми клетками [4, 5, 6]. Наряду с этим, гибель и разрушение клеток растущей опухоли вызывает локальный выброс гидролаз и, в частности, протеиназ в окружающее опухоль пространство. Выведение протеиназ из кровотока осуществляется макроглобулинами и, в основном, МГ. Установлено, что образование комплексов АБГ с протеиназами создает условия для защиты опухоли от атак иммунокомпетентных клеток, способствуя, таким образом, дальнейшей пролиферации злокачественно трансформированных клеток. Не случайно проблема минимизации биосинтеза АБГ выдвигается на одно из центральных мест современной онкологии. Исходя из выше изложенного, есть все основания предполагать наличие определенной связи между количественными

характеристиками различных классов макроглобулинов при развитии опухолевых процессов.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение содержания двух основных белков из семейства макроглобулинов (МГ и АБГ) при опухолевидных образованиях яичников, доброкачественных и злокачественных опухолях яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 156 женщин в возрасте от 17 до 74 лет. Из них, 47 больных с ретенционными кистами яичников (киста желтого тела – 18 чел., параовариальная киста – 11, простая серозная киста – 9, эндометриодная киста – 6, фолликулярная киста – 3 чел.), 78 больных с доброкачественными опухолями яичников (серозная цистаденома – 37 чел., муцинозная цистаденома – 11, серозно-папиллярная цистаденома – 23 чел.) и 31 больная раком яичников 1-й стадии (цистаденокарцинома – 18 чел., серозная цистаденома с малигнизацией – 7, муцинозная цистаденома с малигнизацией – 6 чел.). Группу сравнения составили 29 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Диагноз верифицирован гистологическим исследованием удаленных препаратов при оперативном лечении. Стадия злокачественного процесса установлена по классификации TNM.

Концентрация МГ и АБГ в сыворотке крови определяли методом ракетного иммуноэлектрофореза с использованием моноспецифических антисывороток [7].

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ медико-биологической статистики InStat 2,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ
И ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация МГ в крови больных с ретенционными кистами, доброкачественными серозными опухолями и раком яичников не отличалась от уровня здоровых женщин (таблица). Кроме того, уровень МГ в крови не зависел от гистологического типа опухолевого образования внутри каждой группы. Что касается содержания другого представителя белков семейства макроглобулинов, резервного ингибитора протеиназ АБГ, то его уровень был статистически значимо выше в крови больных раком яичников ($p < 0,001$), по сравнению со здоровыми женщинами и с больными с ретенционными кистами яичников и доброкачественными эпителиальными опухолями яичников. Нами не выявлено различий в концентрациях сывороточного АБГ у больных с ретенционными кистами яичников и доброкачественными эпителиальными опухолями яичников, как между собой, так и в сравнении с показателями группы здоровых женщин.

Изучение коррелятивных зависимостей изучаемых показателей друг от друга установило, что колебания содержания сывороточного МГ не зависели от общего уровня АБГ во всех группах обследованных женщин.

Таким образом, результаты нашего исследования установили, что любой доброкачественный пролиферативный процесс в ткани яичников не сопровождался статистически значимыми изменениями сывороточного пула макроглобулинов двух основных классов — МГ и АБГ. Развитие злокачественной трансформации клеток в ткани яичников сопровождалось статистически значимым повышением уровня только резервного ингибитора протеиназ — АБГ. Наши результаты могут косвенно подтверждать высказанную ранее точку зрения относительно того, что злокачественно трансформированные клетки способны самостоятельно секретировать макроглобулины в достаточном значимых количествах [3, 8, 9]. Кроме того, раковые клетки способны синтезировать ряд цитокинов, стимулирующих синтез АБГ в организме.

Таким образом, выявленное нами повышение концентрации сывороточного АБГ при раке яичников следует рассматривать как закономерный процесс при злокачественной трансформации клеток ткани яичников, отражающий патогенетичес-

Таблица
Содержание альфа 2-макроглобулина (МГ) и ассоциированного с беременностью альфа 2-гликопротеина (АБГ) в сыворотке крови больных

Показатель	Заболевание	n	M	m	SD	95 %	Значимость
МГ	Контроль	29	2,16	0,094	0,5047	1,968-2,352	ns
	Киста	47	2,11	0,139	0,9524	1,831-2,391	ns
	Кистома	78	2,28	0,101	0,8956	2,079-2,484	ns
	Рак I стадия	31	1,89	0,146	0,8137	1,586-2,183	ns
АБГ	Контроль	16	0,013	0,001	0,0058	0,010-0,016	Контр-рак***
	Киста	46	0,011	0,001	0,0097	0,009-0,014	Киста-рак***
	Кистома	77	0,016	0,001	0,0122	0,014-0,019	Кистома-рак***
	Рак I стадия	31	0,029	0,003	0,0139	0,024-0,034	

Примечание: *** - $p < 0,001$; ns - $p > 0,05$

кие механизмы малигнизации. Полученные результаты дают основание рекомендовать АБГ в качестве дополнительного маркера рака яичников у женщин репродуктивного возраста. Установленное отсутствие какой-либо зависимости колебаний уровня АБГ от содержания МГ в сыворотке крови может указывать на разнонаправленность их функций в организме при развитии опухолевого процесса в ткани яичников, и требует проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Веремеенко, К.Н. Протеолиз в норме и при патологии /Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. – Киев, 1988. – 200 с.
2. Hibbets, K. An overview of proteinase inhibitors /Hibbets K., Hines B., Williams D. //Br. J. Cancer. – 1999. – V. 79. – P. 244-250.
3. Murine alpha 2-macroglobulin increase during inflammatory responses and tumor growth /Isaac L., Florido M.P., Fecchio D., Singer L.M. //Inflamm. Res. – 1999. – V. 48. – P. 446-452.
4. Maltseva, N.V. The comparison of immunoregulatory properties of alpha 2-macroglobulin and pregnancy-associated alpha 2-glycoprotein /Maltseva N.V., Zorin N.A. //Rus. J. Imm. – 1997. – V. 2. – P. 97-102.
5. Petersen, C.M. Alpha 2-macroglobulin and pregnancy zone protein: Serum level, alpha-2 macroglobulin receptors, cellular synthesis and aspects of function relation to immunology /Petersen C.M. //Dan. Med. Bull. – 1993. – V. 40. – P. 409-446.
6. Misra, U.K. Regulation of cytosolic phospholipase A2 activity in macrophages stimulated with receptor-recognized form of alpha 2-macroglobulin: role in mitogenesis and cell proliferation /Misra U.K., Pizzo S.V. //J. Biol. Chem. – 2002. – V. 277. – P. 4069-4078.
7. Белки плазмы и сыворотки крови доноров /Зорин Н.А., Жабин С.Г., Лыкова О.Ф. и др. //Клин. лаб. диагн. – 1992. – № 9-10. – С. 13-15.
8. Prolactin induction of the alpha 2-macroglobulin gene in rat ovarian granulosa cells: stat 5 activation and binding to the interleukin-6 response element /Dajee M., Kazansky A.V., Raught B. et al. //Mol. Endocrin. – 1996. – V. 10. – P. 171-184.
9. Alpha 2-macroglobulin, the main serum antiprotease, binds beta 2-microglobulin, the light chain of the class I major histocompatibility complex, which is involved in human disease /Goulin-Charnet A., Laune D., Granier C. et al. //J. Clin. Sci. (Lond). – 2000. – V. 98. – P. 427-433.

ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ В СОЧЕТАНИИ С МИОМОЙ МАТКИ

Многочисленные исследования показали, что эстрогены в большинстве случаев необходимы для развития миомы матки, гиперпластических процессов и рака эндометрия [1, 2]. В то же время, патогенетические аспекты сочетанной патологии эндометрия и миометрия и, в частности, рака эндометрия на фоне миомы матки остаются практически неизученными [3].

В эндометрии и миометрии эстрогены синтезируются из андрогенов под действием фермента ароматазы. Поступившие из крови и синтезированные в эндометрии эстрогены связываются с имеющимися в тканях эстрогенными рецепторами и стимулируют пролиферацию эндометрия, запуская промоторный тип гормонального канцерогенеза. При генотоксическом типе гормонального канцерогенеза эстрогены, с участием 2- и 4-эстрогенгидроксилаз, превращаются в катехолэстрогены. Дальнейший метаболизм катехолэстрогенов протекает с участием катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и глутатионтрансферазы (ГТ), с образованием неактивных и немутагенных производных. Иначе, под действием пероксидаз происходит образование катехолэстроген-ортохинонов. Инициация опухолей под действием катехолэстроген-ортохинонов возможна, когда вызванные ими повреждения ДНК затрагивают онкогены или гены-супрессоры [4]. По отношению к раку эндометрия в литературе обсуждается, в основном, промоторный тип канцерогенеза [1, 2]. Что касается генотоксического типа гормонального канцерогенеза, то подтверждение роли ферментов метаболизма эстрогенов в этом процессе представлено на нескольких экспериментальных моделях, на клинической модели рака молочной железы, и практически не изучено при раке эндометрия [4, 5].

Данные литературы свидетельствуют, что от 67 % до 100 % эндометриоидных аденокарцином эндометрия экспрессируют ароматазу, причем максимальная экспрессия выявлена в локусах инвазии. Ароматаза-положительными оказались как рецептор-положительные, так и рецептор-отрицательные опухоли [6, 7]. Выявлено, что у больных раком эндометрия в постменопаузе имелась тенденция к повышению как экспрессии внутриопухолевой ароматазы, так и активности самого фермента, по сравнению с большими репродуктивного возраста [7, 8]. Экспрессия мРНК

ароматазы в опухолях у больных раком эндометрия не коррелировала ни с гистотипом, ни со степенью дифференцировки, ни с глубиной инвазии, ни со стадией, ни с возрастом [6].

Известно, что парентеральное назначение эстрадиола и его 2- и 4-гидроксипроизводных (катехолэстрогенов) мышам CD-1 индуцировало у них развитие эндометриальных карцином в 7 %, 12 % и 66 % случаев, соответственно [9]. Исследования, проведенные Hukkanen J. (1995), показали, что ферменты семейства цитохрома P450, такие как CYP1B1, определяют, в основном, 4-эстрогенгидроксилазную активность в эндометрии, а CYP1A1, CYP1A2 и CYP3 – 2-эстрогенгидроксилазную активность [10].

Был изучен статус по метилированию и экспрессии двух изоформ КОМТ в четырех клеточных линиях рака эндометрия, 60 образцах рака эндометрия и 10 образцах нормального эндометрия. Мембраносвязанная форма КОМТ была инактивирована и метилирована, хотя растворимая форма КОМТ была неметилирована и функционально высокоактивна [11]. В доступной литературе нет информации об активности 2- и 4-эстрогенгидроксилаз и ГТ в опухолях эндометрия.

Высокая встречаемость рака эндометрия в сочетании с миомой матки диктует необходимость изучения патогенетических моментов этой сочетанной патологии. Сочетание рака эндометрия и миомы матки по отношению ко всем больным раком эндометрия выявлено в 16,2-44 % случаев [3, 12, 13]. Необходимо отметить, что патогенетические аспекты этой сочетанной патологии и, в частности, уровень половых гормонов, активность ферментов метаболизма эстрогенов и уровень рецепторов к половым гормонам в малигнизированном эндометрии у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки не изучены.

Целью исследования явилось изучение активности ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия в сочетании с миомой матки, во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами, гормональным и рецепторным статусом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 44 больных раком эндометрия. Средний возраст больных

составил $57,0 \pm 2,0$ лет. В соответствии с международными классификациями TNM и FIGO, 9 человек имели рак «Ca in situ», 1-ю стадию – 25 больных, 2-ю – 10 больных. Клинико-морфологическое исследование включало оценку возраста, состояние менструальной и репродуктивной функции, подсчет индекса массы тела, стадии заболевания, гистологического типа, степени дифференцировки и глубины инвазии опухоли в миометрий. Морфологически у 38 пациенток были выявлены эндометриоидные аденокарциномы различной степени дифференцировки, у 6 больных – неэндометриоидные карциномы. В зависимости от наличия или отсутствия миомы матки, пациентки были распределены на подгруппы: у 14 пациенток рак эндометрия сочетался с миомой матки, у 30 женщин выявлен рак эндометрия без миомы. Диагноз миомы матки был подтвержден при ультразвуковом исследовании и при морфологическом исследовании удаленных маток.

Уровень эстрадиола, прогестерона и глобулина, связывающего половые стероиды, исследован с помощью наборов для радиоиммунного анализа («Immunotech»). Материал для исследования активности ферментов и рецепторов получен при выполнении оперативного вмешательства. Активность ароматазы оценивалась по образованию тяжелой воды из меченого тритием в 1 β -положении андростендиона в описанной ранее модификации [5]. Счет радиоактивности производили в тритиевом канале жидкостного сцинтилляционного счетчика MICROBETA. Суммарную 2-4-эстрогенгидроксилазную активность оценивали радиоферментативным методом по C.N. Theron с соавт. [14]. Активность КОМТ в эндометрии оценивали радиометрическим методом [15]. Активность ГТ оценивали спектрофотометрически, по образованию хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом (ХДНБ) [16]. Уровень рецепторов к эстрогенам и прогестинам в ткани эндометрия оценивали традиционным радиолигандным методом [17]. В методике использовались [2,4,6,7- ^3H] Oestradiol и [1,2,6,7- ^3H] Progesterone («Amersham

Biosciences»). Рецептор-положительными считали ткани, в цитозолях которых содержалось не менее 10 фмоль специфически связанного эстрадиола или 20 фмоль прогестерона на 1 мг цитозольного белка.

При статистической обработке полученных результатов, для оценки достоверности различий между группами, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для количественных признаков и точный односторонний критерий Фишера для качественных признаков. Рассчитывали парные коэффициенты корреляции Спирмена. Для каждого исследованного параметра рассчитывали: M – выборочное среднее, m – стандартную ошибку среднего, P – уровень значимости различий. Различия считались статистически значимыми при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

А. Ферменты метаболизма эстрогенов в эндометрии у больных раком эндометрия

Активность ферментов в опухолях эндометрия в зависимости от стадии заболевания представлена в таблице 1. Анализ полученных данных показал, что минимальные значения активности эстрогенгидроксилаз и КОМТ были при «Ca in situ», а максимальные – при 1-й стадии заболевания. Активность ГТ, наоборот, была достаточно высокой при «Ca in situ», далее она снижалась по мере увеличения глубины инвазии опухоли в миометрий. При распространении опухоли на шейку матки, активность ГТ возрастала. Аналогичная зависимость выявлена для ароматазы, но статистически значимых различий для этого фермента не выявлено. Статистически значимых различий в активности ферментов в зависимости от гистологического типа и степени дифференцировки опухолей не выявлено.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что у больных раком эндометрия активность ароматазы коррелировала с уровнем рецеп-

Таблица 1
Активность ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия при различных стадиях опухолевого процесса ($M \pm m$)

Ферменты	Стадия рака эндометрия		
	«Ca in situ»	I	II
Ароматаза, фмоль андростендиона/мг белка в час	$17,49 \pm 4,4$	$13,31 \pm 2,04$	$22,52 \pm 5,2$
2-4-эстрогенгидроксилазная активность, пмоль метоксиэстрогенов/мг белка в час	$11,80 \pm 1,37^*$	$44,69 \pm 12,6$	$39,20 \pm 7,0$
КОМТ, нмоль гваякола/мг белка в час	$127,05 \pm 30,4^*$	$606,23 \pm 150,44$	$239,00 \pm 48,0$
ГТ, мкмоль ХДНБ-SG/мг белка в минуту	$232,52 \pm 100,4$	$146,49 \pm 23,0^*$	$332,63 \pm 104,4$

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с 1-й стадией ($P < 0,05$),

** - достоверность различий по сравнению со 2-й стадией ($P < 0,05$)

торов к эстрогенам ($r = 0,309$, $P < 0,05$) и активностью ГТ ($r = 0,390$, $P < 0,05$). Активность эстрогенгидроксилаз в опухолях эндометрия коррелировала с уровнем эстрадиола в сыворотке крови ($r = - 0,582$, $P < 0,05$), а также с индексом свободных эстрогенов и уровнем рецепторов к эстрогенам ($r = - 0,533$ и $r = - 0,503$, соответственно, $P < 0,05$). Активность КОМТ коррелировала с индексом массы тела ($r = 0,557$, $P < 0,05$), а активность ГТ – с возрастом менархе ($r = 0,466$, $P < 0,05$), уровнем прогестерона в сыворотке крови ($r = 0,326$, $P < 0,05$), глубиной инвазии опухоли в миометрий ($r = - 0,373$, $P < 0,05$) и с уровнем рецепторов к эстрогенам ($r = - 0,333$, $P < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что активность изученных ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия связана с индексом массы тела, возрастом наступления менархе, стадией заболевания, глубиной инвазии опухоли в миометрий, а также с уровнем половых гормонов и их рецепторов. Кроме того, выявлены взаимосвязи между отдельными ферментами метаболизма. Достаточно показательна разница в активности эстрогенгидроксилаз и КОМТ при прединвазивном и инвазивном раке. Кроме того, выявлена отрицательная связь между ГТ и глубиной инвазии опухоли в миометрий. По-видимому, 2- и 4-эстрогенгидроксилазы, КОМТ и ГТ, так или иначе, влияют на инвазию опухоли в миометрий. Выявленные взаимосвязи активности ферментов с уровнем половых гормонов и рецепторов к эстрогенам в опухолевой ткани свидетельствуют об определенной гормонозависимости ароматазы, эстрогенгидроксилаз и ГТ.

Б. Ферменты метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки

Встречаемость рака эндометрия в сочетании с миомой матки, по отношению ко всем выявленным больным раком эндометрия, составила 31 %, что соответствует данным литературы [3]. Анализ клинко-морфологических параметров у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки и без миомы показал, что между группами имеются определенные различия, но эти различия носили, в основном, характер тенденций (табл. 2). Доля больных со стадией заболевания «Ca in situ» и 1-й стадией в группе с мио-

мой и без миомы матки составила, соответственно, 91 % и 78 %, а доля пациенток со 2-й стадией заболевания – 9 % и 22 %, соответственно. Выявлено, что рак эндометрия в сочетании с миомой матки в 100 % случаев был эндометриоидной аденокарциномой. В то же время, среди опухолей эндометрия без миомы матки в 20 % случаев встречались неэндометриоидные карциномы. Встречаемость высоко и умеренно дифференцированных аденокарцином была несколько выше в группе больных с миомой матки. При оценке глубины инвазии опухоли в миометрий выявлено, что в опухолях в сочетании с миомой матки она была статистически значимо ниже, чем в опухолях без миомы матки ($p = 0,040$).

Таблица 2
Клинко-морфологическая характеристика больных раком эндометрия

Показатели	Рак эндометрия		P
	с миомой матки	без миомы матки	
Доля пациенток со стадией заболевания "Ca in situ" + I, %	91	78	0,430
Доля пациенток со 2-й стадией заболевания, %	9	22	0,429
Встречаемость высоко и умеренно дифференцированных аденокарцином, %	83	67	0,465
Встречаемость низко дифференцированных аденокарцином, %	17	33	0,407
Встречаемость неэндометриоидных карцином, %	0	20	0,130

Примечание: P - коэффициент, вычисленный с помощью точного одностороннего критерия Фишера. Различия во встречаемости признака в группах считались значимыми при $P < 0,05$

Активность ферментов метаболизма эстрогенов в эндометрии у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки и без миомы представлена в таблице 3. Статистически значимые различия выявлены в отношении активности КОМТ и эстрогенгидроксилаз, активность ароматазы и ГТ была практически одинакова.

Анализ частот рецепторных фенотипов у больных раком эндометрия выявил, что 62 % опухолей эндометрия в сочетании с миомой матки были рецептор-положительными, и только 30 % опухолей – рецептор-отрицательными (рис.). В опухолях эндометрия без миомы матки доля рецептор-положительных опухолей снижалась, процент рецептор-отрицательных опухолей не изменялся. Отмечено появление опухолей с рецепторным фенотипом ER+PR-, причем различия между группами по встречаемости данного фенотипа становятся статистически значимыми ($p = 0,039$). Представляет интерес тот факт, что пациентки с опухолями с рецепторным фенотипом ER+PR-, как правило, не имели гормональных и метаболических нарушений. По данным литературы, в опухолях эндометрия и молочной железы с рецепторным фенотипом ER+PR- имеются наруше-

Таблица 3

Активность ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия ($M \pm m$)

Ферменты	Рак эндометрия		P
	с миомой матки	без миомы матки	
Ароматаза, фмоль андростендиона/мг белка в час	20,95 ± 3,15	15,90 ± 2,75	0,298
2-4-эстрогенгидроксилазная активность, пмоль метоксиэстрогенов/мг белка в час	56,43 ± 10,07	29,01 ± 3,00	0,042
КОМТ, нмоль гваякола/мг белка в час	760,51 ± 108,0	270,03 ± 41,09	0,038
ГТ, мкмоль ХДНБ-SG/мг белка в минуту	260,1 ± 90,0	180,45 ± 32,0	0,288

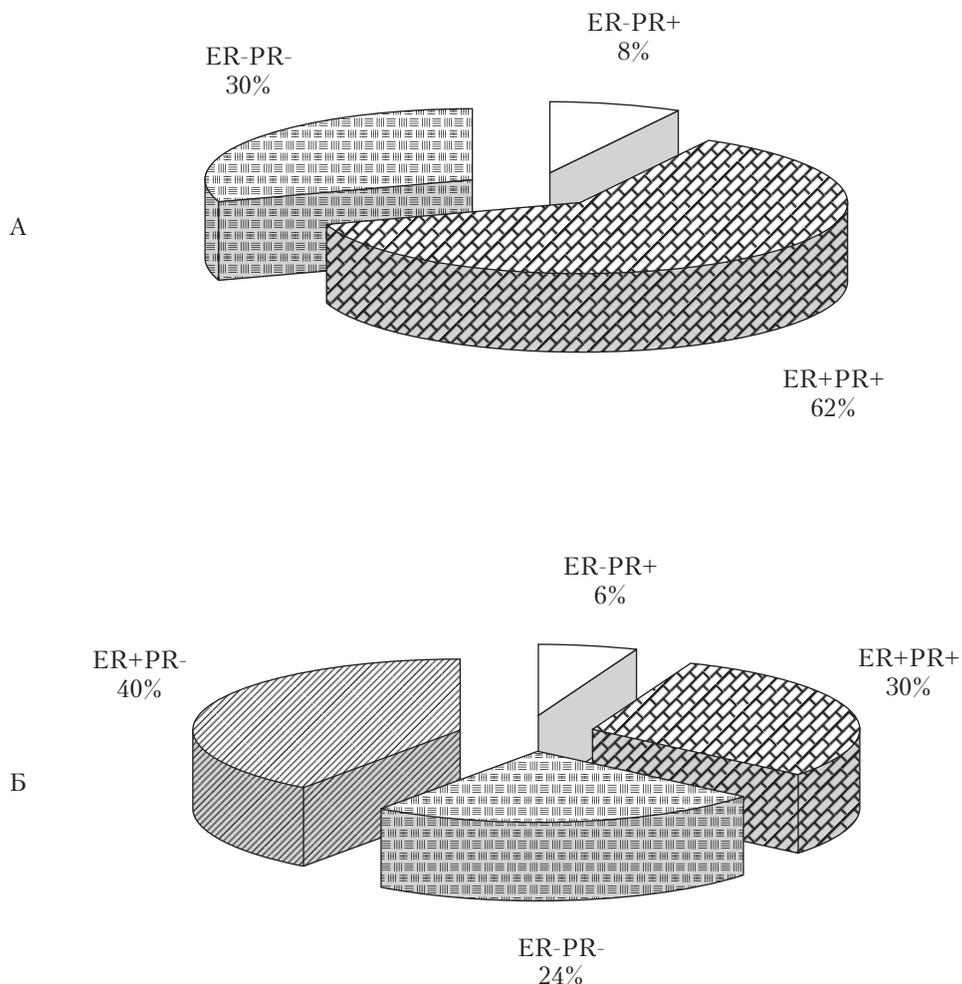
Примечание: P - уровень значимости различий

ния передачи эстрогенного сигнала на прогестероновые рецепторы, таким образом, эстрогены не индуцируют синтез этих рецепторов [1].

Несмотря на то, что активность ароматазы и эстрогенгидроксилаз в эндометрии у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки бы-

ла достаточно высокой, сочетание благоприятного гистологического типа, высокой и умеренной степени дифференцировки, минимальной глубины инвазии в миометрий и наличие рецепторов к стероидным гормонам у большинства больных делает общий прогноз у них хорошим. В то же вре-

Рисунок
Рецепторные фенотипы у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки (А) и без миомы матки (Б)



Примечание: ER - рецепторы к эстрогенам, PR - рецепторы к прогестерону

мя, высокая активность ароматазы в эндометрии у больных раком эндометрия без миомы, безусловно, ухудшает прогноз заболевания, принимая во внимание меньший процент рецептор-положительных опухолей, больший процент опухолей с низкой степенью дифференцировки и глубокой инвазией в миометрий, а так же большую распространенность процесса у этих больных и наличие опухолей неэндометриоидной структуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В малигнизированном эндометрии выявлена активность ароматазы, 2- и 4-эстрогенгидроксилаз, катехол-О-метилтрансферазы и глутатион-трансферазы. Активность изученных ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия связана с индексом массы тела, возрастом наступления менархе, стадией заболевания, глубиной инвазии опухоли в миометрий, а также с уровнем половых гормонов и их рецепторов. Выявленные взаимосвязи активности ферментов с уровнем рецепторов к эстрогенам в опухолевой ткани свидетельствуют об определенной гормонозависимости ароматазы, эстрогенгидроксилаз и ГТ. Активность ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия при сочетании с миомой матки и без миомы необходимо интерпретировать во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами, гормональными изменениями и рецепторным статусом опухоли.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Берштейн, Л.М. Гормональный канцерогенез /Берштейн Л.М. – СПб., 2000. – 199 с.

2. Руководство по эндокринной гинекологии /Под ред. Е.М. Вихляевой. – М., 2000. – 550 с.
3. Гаврилов А.С., Мерекина Л.И., Семенов С.В. //Сиб. мед. журн. – 2002. – № 4. – С. 34-36.
4. Cavaliere E.L., Rogan E.C., Chakravarti D. //Cell. Mol. Life Sci. – 2002. – N 59. – P. 665-81.
5. Ларионов, А.А. Конверсия андростендиона в опухолевой и экстрагонадных тканях и ее связь с гормонально-метаболическими факторами у больных раком молочной железы /А.А. Ларионов: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – СПб., 1997.
6. Bulun S.E., Economos K., Miller D., Simpson E.R. //J. Clin. Endocrin. Metab. – 1994. – N 79(6). – P. 1831-18314.
7. Watanabe K., Sasano H., Harada N. et al. //Am. Pathol. – 1995. – N 146. – P. 491-500.
8. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б. и др. //Вопр. онкол. – 2003. – Т. 49, № 1. – С. 55-59.
9. Newbold R.R., Liehr J.G. //Cancer Res. – 2000. – N 60. – P. 235-237.
10. Hukkanen J., Mantyla M., Kangas L. //Pharmacol. Toxicol. – 1998. – N 82(2). – P. 93-97.
11. Sasaki M., Kaneuchi M., Sakuragi N., Dahiya R. //Cancer Res. – 2003. – N 63. – P. 3101-3106.
12. Koshiyama M., Morita Y., Kobashi Y. et al. //Menopause. – 2001. – N 8(2). – P. 149-150.
13. Studzinski Z., Filipczak A., Braniska D. //Gynekol. Pol. – 2000. – N 71(3). – P. 123-129.
14. Theron C.N., Russel V.A., Taljard J.J. //J. Steroid Biochem. – 1986. – N 25(4). – P. 585-591.
15. Zurcher G., Da Prada M. //J. of Neurochemistry. – 1982. – N 38(1). – P. 191-195.
16. Ланкин В.З., Тахазе А.К., Ковальская А.Л. //Док. АН СССР. – 1981. – Т. 261, № 6. – С. 1467-1470.
17. Определение рецепторов стероидных гормонов в гормонозависимых опухолях для назначения эндокринной терапии: Метод. реком. /Бассалык Л.С., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. и др. – М., 1987. – 16 с.

ГУЛЯЕВА Л.Ф., ЗАХАРОВА Л.Ю., МИХАЙЛОВА О.Н., ПРУДНИКОВ А.В.,
БАРКОВ Е. С., ГЕРАСИМОВ А.В., ТАРХОВ А.В., КРАСИЛЬНИКОВ С.Э.

*НИИ Молекулярной биологии и биофизики СО РАМН,
Новосибирский областной онкологический диспансер,
Новосибирский государственный университет,
г. Новосибирск,
ОГУЗ МИЦРБ,
г. Искитим*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Методы современной молекулярной биологии широко применяются в диагностике многих онкологических заболеваний, в том числе онкогинекологических. С их помощью можно не только выявить факторы предрасположенности к таким заболеваниям, но и оценивать эффективность лечения. В настоящем исследовании проведен молекулярно-генетический анализ ферментов метаболизма эстрогенов, в частности, цитохромов P450: CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и сульфотрансферазы SULT1A1, у 160 женщин (возраст 45–65 лет), больных раком тела, шейки матки и яичников. Для сравнения, была взята группа здоровых женщин этой же возрастной группы (120 человек). Показано, что мутантный аллель гена CYP1A2, окисляющего эстрогены, чаще встречается у больных женщин. Частота мутантного аллеля гена SULT1A1, осуществляющего сульфатирование гидроксиметаболитов эстрогенов, была выше у здоровых женщин. Для генов CYP1A1 и CYP19 существенных различий между больными и здоровыми не выявлено. Таким образом, в группу риска онкологических заболеваний попадают женщины, имеющие высокую активность сульфотрансферазы и низкую активность CYP1A2. При проведении молекулярно-биологических исследований определен уровень экспрессии генов Vcl-2 и интерлейкина-8 (IL-8) в опухолях шейки матки у пациентов Новосибирского онкологического диспансера. Согласно полученным результатам, Vcl-2-специфичный транскрипт стабильно экспрессируется как в нормальных, так и в трансформированных тканях шейки матки, причем проведение курса химиотерапии не приводило к изменениям экспрессии этого гена. Уровень экспрессии IL-8 в новообразованиях шейки матки более чем в 8 раз превышал уровень экспрессии этого гена в прилежащих тканях (норма). Более того, обнаружено, что проведение курса химиотерапии приводило к снижению экспрессии IL-8 в 2 раза. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования IL-8, как молекулярного маркера для прогноза лечения рака шейки матки.

В последнее время отмечается увеличение частоты возникновения гормонозависимых опухолей у женщин. В первую очередь, это относится таким заболеваниям, как рак тела матки и яичников. За последние 20 лет среди женщин репродуктивного возраста частота возникновения рака эндометрия выросла вдвое (с 7 % до 15 %). Уровень смертности от этого заболевания также весьма значителен. Так, по данным Международной Федерации акушеров-гинекологов, пятилетняя выживаемость при раке эндометрия после лечения составляет всего 68 %, а 22 % больных погибают в 5-летний срок от рецидивов и метастазов опухоли. Опухоли яичников также занимают одно из лидирующих мест в структуре онкологических заболеваний у женщин. Более того, так как рак

яичников обычно диагностируется лишь на поздних стадиях, он является основной причиной смертельных исходов в онкогинекологии. Среди причин роста заболеваемости можно отметить неблагоприятную экологическую обстановку, образ жизни и генетические факторы. Сведения о взаимосвязи между особенностями метаболизма эстрогенов и риском возникновения гормонозависимых опухолей, в частности рака яичников, груди и эндометрия, на сегодняшний день можно считать твердо установленными [1]. Предполагается, что подобный эффект эстрогенов связан с их стимулирующим действием на процессы клеточной пролиферации в органах-мишенях.

Метаболизм эстрогенов осуществляется двумя основными ферментативными системами: 1. Сис-

тема синтеза гормонов. Эстрогены образуются путем конверсии андрогенов в результате сложной цепи биохимических преобразований. Ключевую роль в конечной цепи превращений играет фермент Ароматаза (цитохром P450 19-го семейства, CYP19). 2. Система деградации эстрогенов, осуществляемая цитохромом P450. В последние годы доказана роль таких форм цитохрома P450, как CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, которые окисляют эстрогены с образованием субстратов для 2-й фазы метаболизма ксенобиотиков. Дальнейшая деградация метаболитов гормонов осуществляется с помощью сульфотрансферазы (SULT). Любое нарушение в одной из этих систем вызывает изменение в содержании эстрогенов, что может быть одной из причин возникновения злокачественных опухолей [2].

В последнее время расширяются исследования, связанные с поиском и характеристикой полиморфных вариантов ДНК в кодирующих и некодирующих районах генов, в той или иной степени вовлеченных в канцерогенез. Эти исследования показывают, что, полиморфизм ДНК, даже вне кодирующей области, может быть связан с ослаблением или усилением функции гена. Определение таких вариантов ДНК в группах риска позволяет своевременно выявить начало заболевания или проводить профилактическую терапию.

Именно поэтому полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, могут увеличивать риск новообразований репродуктивной сферы. К таким кандидатам можно отнести гены цитохрома P450: CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1.

В данной работе, для выявления мутаций в исследуемых генах, был использован метод ПДРФ-анализа. Были исследованы следующие нуклеотидные замены:

1. Для CYP1A1: нуклеотидная замена T264→C в 3'-фланкирующем районе, приводящая к возникновению сайта узнавания эндонуклеазы рестрикции MspI.
2. Для CYP1A2: нуклеотидная замена C→A в 734 положении от старта транскрипции, приводящая к исчезновению сайта узнавания эндонуклеазы рестрикции AраI.
3. Для CYP19: нуклеотидная замена C→T в 264 кодоне, приводящая к возникновению сайта узнавания эндонуклеазы рестрикции SfaNI.
4. Для SULT1A1 нуклеотидная замена G→A в 213 кодоне, приводящая к исчезновению сайта узнавания эндонуклеазы рестрикции HhaI.

Для этого исследования ДНК выделялась из буккального эпителия больных и здоровых женщин. Методом ПЦР амплифицировался фраг-

мент исследуемого гена, после чего проводился гидролиз продуктов ПЦР эндонуклеазами рестрикции.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Epi6. В качестве критерия, определяющего, является ли исследуемый признак фактором риска заболевания, было использовано отношение шансов (odds ratio или OR):

$$OR = \frac{A/B}{C/D},$$

где A и B – процент носителей мутантного аллеля и дикого аллеля в опытной группе, соответственно, а C и D – процент носителей мутантного аллеля и дикого аллеля в контрольной группе, соответственно. В случае, когда нет различий между опытной и контрольной группами, т.е. анализируемый признак не имеет рисковой значимости, отношение шансов равно 1. Значения выше единицы указывают на то, что признак может являться фактором риска. Если величина отношения ниже единицы, признак является фактором устойчивости. Для оценки достоверности различий между выборками использовался критерий χ^2 .

На рис. 1 приведена типичная картина электрофоретического разделения продуктов гидролиза фрагментов одного из исследуемых генов.

Видно, что из картины электрофореза можно легко идентифицировать наличие или отсутствие мутаций в гене. Полученные результаты были обработаны статистически и представлены в таблице 1. Видно, что отношение шансов больше 1 характерно для генов Цитохрома P450 1A1 и сульфотрансферазы. В группу риска попадают женщины, у которых имеются мутации в этих генах.

Методы молекулярной биологии нашли свое применение в поисках маркеров различных заболеваний. В нашем исследовании мы провели поиск таких маркеров для рака шейки матки. У женщин в возрасте от 20 до 40 лет рак шейки матки является основной причиной смерти среди всех больных злокачественными новообразованиями. Однако смертность от этого заболевания можно значительно снизить путем систематических массовых профилактических осмотров. Ранняя диагностика позволяет выявлять не только инвазивные формы рака, но и, так называемые, предраковые состояния, а также опухоли *in situ*. Скрининг на рак шейки матки традиционно выполняется путем цитологических исследований мазков. Однако, при использовании только цитологического подхода, существует риск получения ложноотрицательных результатов. Поэтому в настоящее время разрабатываются более чувствительные методики, с использованием моле-

Рисунок 1

Электрофореграмма продуктов ПЦР фрагмента гена CYP1A2, обработанных эндонуклеазой рестрикции ApaI. 4-5, 7, 9 гомозиготы дикого типа (генотип С/С); 1-3, 6, 8 гетерозиготы по однонуклеотидной замене С734>А (генотип С/А); 10 маркер PBISK/MspI

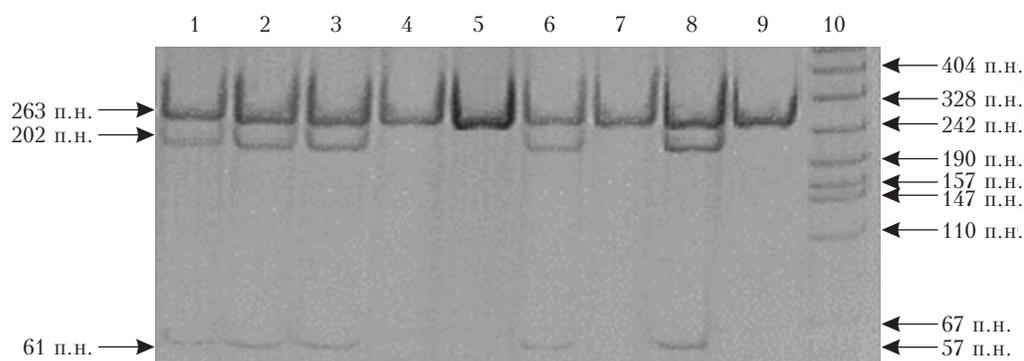


Таблица 1

Фенотип	Злокачественные новообразования, n (%)	Контрольная группа, n (%)	OR (95% CI)	P	
CYP1A1					
Частоты аллелей					
T	300 (89,3)	296 (88,1)	1,13 (0,68-1,87)	0,715	
C	36 (10,7)	40 (11,9)	0,88 (0,53-1,47)	0,715	
Частоты генотипов					
T/T	-/-	132 (78,6)	1,15 (0,67-1,97)	0,696	
T/C	-/-	36 (21,4)	0,87 (0,51-1,50)	0,696	
C/C	-/-	0 (0,0)	0 (0,0)		
Всего	168	168			
CYP1A2					
Частоты аллелей					
C	238 (71,7)	284 (83,5)	0,50 (0,33-0,74)	0,0002	
A	94 (28,3)	56 (16,5)	2,00 (1,36-2,96)	0,0002	
Частоты генотипов					
C/C	Ala/Ala	78 (47,0)	114 (67,1)	0,44 (0,27-0,69)	0,0003
C/A	Ala/Lys	82 (49,4)	56 (32,9)	1,99 (1,25-3,17)	0,003
A/A	Lys/Lys	6 (3,6)	0 (0,0)		
Всего	166	172			
CYP19					
Частоты аллелей					
C	310 (93,4)	326 (94,8)	0,78 (0,39-1,54)	0,55	
T	22 (6,6)	18 (5,2)	1,28 (0,65-2,56)	0,55	
Частоты генотипов					
C/C	Arg/Arg	146 (88,0)	158 (91,9)	0,65 (0,32-1,33)	0,37
C/T	Arg/Cys	18 (10,8)	10 (5,8)	1,97 (0,88-4,40)	0,14
T/T	Cys/Cys	2 (1,2)	4 (2,3)	0,51 (0,09-2,83)	0,87
Всего	166	170			
SULT1A1					
Частоты аллелей					
G	206 (62,0)	180 (52,9)	1,45 (1,05-2,00)	0,02	
A	126 (38,0)	160 (47,1)	0,69 (0,50-0,95)	0,02	
Частоты генотипов					
G/G	Arg/Arg	68 (41,0)	60 (35,3)	1,34 (0,86-2,08)	0,22
G/A	Arg/His	70 (42,2)	60 (35,3)	1,27 (0,82-1,98)	0,34
A/A	His/His	28 (16,9)	50 (29,4)	0,49 (0,28-0,85)	0,009
Всего	166	170			

кулярно-биологических подходов. Помимо диагностики новообразования, эти методы имеют прогностическое значение, позволяя в некоторых случаях оценить потенциальную злокачественность заболевания. Исследования в этом направлении сосредотачиваются на поиске, так называемых, «специфических молекулярных маркеров», то есть генов, экспрессия которых, во-первых, отличается в нормальной и неопластической ткани; во-вторых, экспрессия появляется на определенной стадии канцерогенеза; в-третьих, экспрессия маркера должна модулироваться под действием химиопрепаратов [3]. Известно, что высокая склонность к метастазированию в опухолях связана с приобретением неопластической клеткой ангиогенного фенотипа [4]. Одним из наиболее важных событий, приводящих к этому, является увеличение продукции цитокинов, в первую очередь, интерлейкина-8 (IL-8). Интерлейкин-8, мультифункциональный цитокин, представляет собой фактор роста эндотелиоцитов. Исследования, проведенные на линиях клеток серозной папиллярной эндометриальной аденокарциномы человека, показали, что эти линии стабильно экспрессировали мРНК IL-8 и секретируют белок, причем уровень экспрессии зависел от стадии аденокарциномы [5]. Более того, установлено, что экспрессия IL-8 может коррелировать с метастатическим потенциалом раковых клеток. В нашей работе проведено исследование экспрессии гена IL-8 в опухолевых и прилежащих к ним нормальных тканях пациентов, больных раком шейки матки, в зависимости от проведения курса химиотерапии. Образцы опухолей и нормальная ткань были получены из Новосибирского областного онкологического диспансера. Образцы были взяты из операционного материала у пациентов с диагнозом «Рак шейки матки». Диагноз устанавливался врачами диспансера на основании общепринятых методов. Больным проводили клиническое обследование, гинекологическое и патоморфологическое обследование биоптатов шейки матки до и после проведения лечения. План лечения каждой больной составлялся индивидуально. В нашем исследовании были взяты больные, получавшие неадьювантный курс химиотерапии в монорежиме препаратом платины (цисплатин), совместно с иммунотерапией стимулятором синтеза интерферона ридостином. Для сравнения были взяты образцы прилежащей к опухоли нетрансформированной ткани, взятой от этих же больных (группа контроля). Всего было сформировано 4 экспериментальные группы (по 20 образцов в каждой):

1-я группа — образцы опухолей шейки матки, взятые от пациентов, не подвергавшихся лечению.

2-я группа — образцы прилежащей нетрансформированной ткани шейки матки, взятые от пациентов 1-й группы.

3-я группа — образцы опухолей шейки матки, взятые от пациентов, подвергавшихся химиотерапии.

4-я группа — образцы прилежащей нетрансформированной ткани шейки матки, взятые от пациентов 3-й группы.

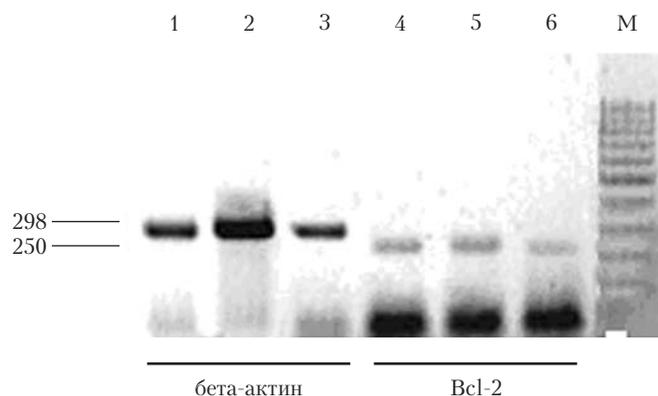
Препараты РНК из опухолевой и прилежащей ткани получали фенол-хлороформным методом [6]. Количество РНК в пробе определяли спектрофотометрическим методом. Качественный анализ выделенной РНК проводили путем электрофоретического разделения в 1,5 % агарозном геле. Анализ экспрессии генов IL-8 и Bcl-2 проводили методом полуколичественной ОТ-ПЦР. В каждом образце определялся уровень экспрессии Bcl-2, IL-8 и бета-актина — гена домашнего хозяйства. В реакции использовались следующие праймеры: F-5'-ACAAGAGCCAGGAAGAAACCAC-3', R-5'-accacactgtgccatcta-3', соответствующие гену IL-8; F-5'-CGACTTCGCCGAGATGTCCAGCCAG-3', R-5'-ACTTGTGGCCAGATAGGCACCCAG-3', соответствующие гену Bcl-2; F-5'-accacactgtgccatcta-3', R-5'-cggaaccgctcattgcc-3', соответствующие гену бета-актина. Продукты ПЦР разделяли в 1,5 % агарозном геле, окрашивали бромистым этидием и сканировали в УФ свете с помощью видеосистемы «DNA Analyzer» (Москва). Денситометрия проводилась с помощью компьютерной программы «Total Lab». Величину экспрессии каждого гена представляли в относительных единицах как отношение интенсивности окрашивания специфической полосы генов IL-8 или Bcl-2 к интенсивности полосы гена бета-актина. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA. Для оценки достоверности различий между выборками использовался t-критерий Стьюдента.

Известно, что неопластическая трансформация сопровождается изменением экспрессии ряда генов, в том числе и генов, отвечающих за регуляцию клеточного цикла, апоптоз и ангиогенез. Для того, чтобы выявить подобные изменения в опухолях шейки матки, для настоящего исследования были выбраны гены Bcl-2 и IL-8. Экспрессия гена Bcl-2, продукт которого ингибирует апоптоз, исследовалась в экспериментальных группах 1 и 2. ОТ-ПЦР проводилась для каждого образца из группы. На рис. 2. представлена типичная картина разделения продуктов амплификации гена Bcl-2. мРНК гена Bcl-2 регистрируется как в нормальных, так и в опухолевых тканях шейки матки. Однако в опухолях экспрессия этого гена повышена, по сравнению с контролем.

Рисунок 2

Экспрессии гена Bcl-2 в опухолях шейки матки.

Дорожки 1-2, 4-5 – опухолевая ткань пациентов, не подвергавшихся лечению (группа 1).
Дорожки 3, 6 – нормальная ткань шейки матки (группа 2). М – маркер молекулярного веса, 100 п.н.



Яркие изменения были зарегистрированы для гена IL-8, отвечающего за ангиогенез. Уровень мРНК IL-8 был измерен в образцах ткани шейки матки, взятых у пациентов, не подвергавшихся лечению (группа 1 – опухоль, группа 2 – контроль). Заметная экспрессия этого гена была зарегистрирована лишь в опухолевой ткани шейки матки и отсутствовала в контрольных образцах.

Данные по измерению уровня мРНК генов Bcl-2 и IL-8 суммированы на рис. 4.

Одним из эффективных способов лечения на сегодняшний день является химиотерапия. Для ответа на вопрос, оказывает ли влияние лечение больных раком шейки матки на экспрессию исследуемых генов, были проведены эксперименты по определению уровня мРНК для IL-8 и Bcl-2 в опухолевых и нормальных тканях пациенток, получавших различные схемы лечения. На рис.

5 представлена картина электрофоретического разделения продуктов амплификации исследуемых генов в опухолевых тканях от пациенток, получавших различные курсы лечения. Видно, что экспрессия гена Bcl-2 практически не изменялась в ответ на лечение, тогда как экспрессия IL-8 заметно снижалась, по сравнению с контролем (дорожки 1-3). Особенно это видно в случае лечения ХЛТ и специального лечения в сочетании с иммунотерапией (дорожки 8, 11), когда экспрессия гена IL-8 не зарегистрирована. Таким образом, лечение оказывает достоверный эффект на снижение уровня экспрессии гена IL-8.

Для подтверждения полученных результатов был использован другой метод количественного определения мРНК исследуемого гена – метод мультиплексной ПЦР, позволяющий одновременно определять экспрессию гена IL-8 и гена

Рисунок 3

Результаты ОТ-ПЦР анализа экспрессии гена IL-8 в опухолях шейки матки.

Дорожки 2-4 и 7-9 – опухолевая ткань пациентов, не подвергавшихся лечению (группа 1).
Дорожки 1, 5, 6, 10 – нормальная ткань шейки матки (группа 2). М – маркер молекулярного веса 100 п.н.

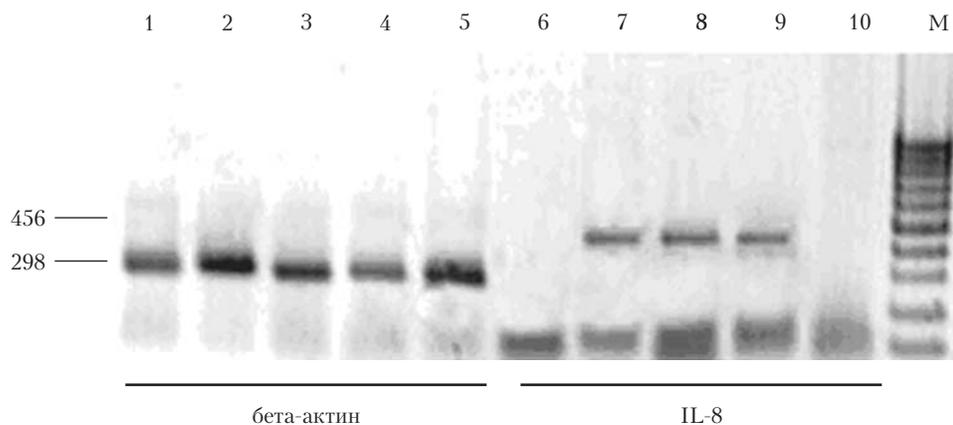


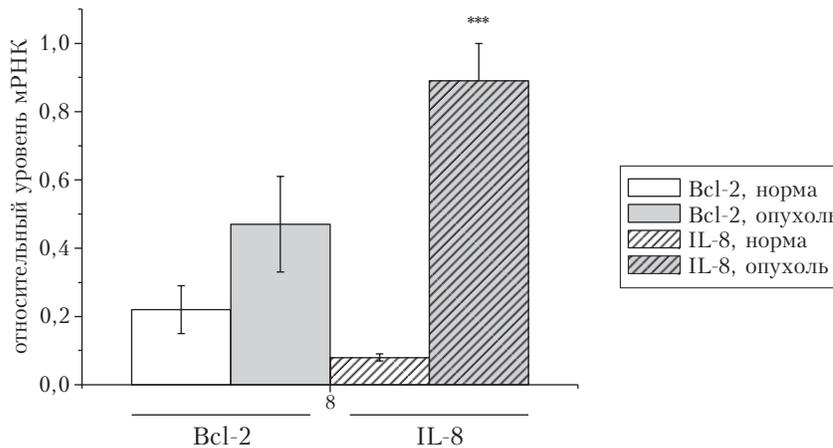
Рисунок 4

Уровень мРНК Bcl-2 и IL-8 в опухолевых тканях шейки матки (в относительных единицах). Суммарная РНК выделялась из опухолевой ткани больных раком шейки матки, не подвергавшихся химиотерапии (опухоль). В качестве контроля использовалась РНК из прилегающих к опухоли нетрансформированных тканей шейки матки (норма).

Для определения уровня экспрессии использовался метод ОТ-ПЦР. В качестве контроля была измерена экспрессия гена домашнего хозяйства – бета-актина.

Приведены средние значения \pm SD (n = 20).

*** - достоверность различий по сравнению с контролем (p < 0,001).



домашнего хозяйства. В эксперимент были взяты опухоли от больных, предварительно получавших курс химиотерапии (группа 3). Результаты этого эксперимента представлены на рис. 6.

Видно, что предварительное лечение больных курсом химиотерапии снижало экспрессию ангиогенного фактора (дорожка 3). Результаты этих экспериментов были статистически обработаны и представлены на рис. 7. Видно, что при

использовании метода мультиплексной ПЦР различия в экспрессии гена IL-8 не только подтвердились, но и стали более ярко выраженными. Таким образом, при лечении больных раком шейки матки нам удалось в 2 раза снизить экспрессию IL-8.

Формирование новообразований шейки матки представляет собой многоступенчатый комплексный процесс. Общим для формирования

Рисунок 5

Экспрессия генов IL-8 и Bcl-2 в опухолях шейки матки в зависимости от лечения.

Дорожки 1, 3, 6, 9 – ген Bcl-2; дорожки 5, 8, 11 – ген IL-8; дорожки 2, 4, 7, 10 – ген бета-актина.

Образец 1 – лучевая терапия; образец 2 – химиотерапия; образец 3 – ХЛТ; образец 4 – спец. лечение в сочетании с иммунотерапией. М – маркер молекулярного веса 100 п.о.

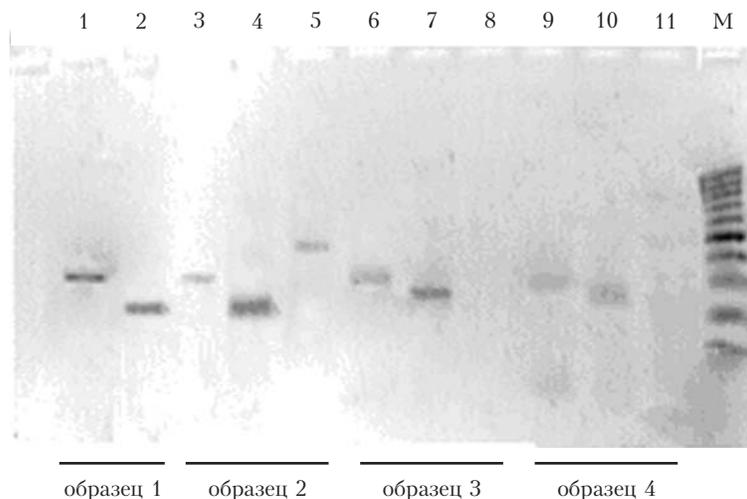


Таблица 2

Экспрессия гена интерлейкина IL-8 в злокачественных новообразованиях шейки матки в зависимости от проведения курса химиотерапии

Препарат для получения мРНК	Уровень мРНК IL-8, ср. знач. \pm SD
Норма	0,05 \pm 0,02
Опухоль, нелеченые	0,5 \pm 0,170*
Опухоль, леченые	0,36 \pm 0,11**

Примечание: Приведены средние значения \pm SD (n = 15);

* - достоверность различий по сравнению с контролем (p < 0,001);

** - достоверность различий по сравнению с контролем (p < 0,01).

опухолей любого органа является нарушение механизмов нормальной клеточной пролиферации и апоптоза, что связано с изменениями в регуляторных процессах обычного клеточного цикла. Однако, несмотря на то, что данные изменения в целом являются аналогичными для любой опухоли, существуют некоторые характерные особенности, связанные с морфологическим типом опухоли, степенью ее дифференцировки, а также со средовыми условиями. Наличие таких особенностей и делает возможным изучение роли молекулярных агентов в канцерогенезе шейки матки, что представляет значительный интерес. Для изучения механизмов трансформации и поиска новых молекулярных мишеней, одним из современных направлений является исследование экспрессии генов сигнальных молекул, отвечающих за такие фундаментальные процессы, как апоптоз и ангиогенез. В данной работе для исследования молекулярных маркеров онкогенеза шейки матки были

выбраны гены ингибитора апоптоза (Bcl-2) и ангиогенный фактор интерлейкин-8 (IL-8). Выбор этих молекул определяется их ключевой ролью в процессах трансформации многих органов и тканей человека. При исследовании экспрессии гена Bcl-2 была зарегистрирована его повышенная экспрессия в опухолевых образцах, полученных от больных раком шейки матки. В нетрансформированных тканях этого органа уровень мРНК для Bcl-2 был заметно ниже, либо вообще не регистрировался. Эти результаты свидетельствуют в пользу того, что нарушение апоптоза может быть одной из причин канцерогенеза шейки матки. Однако экспрессия этого гена не зависела от лечения больного. Тогда вопрос об использовании этого гена, как маркера канцерогенеза и лечения рака шейки матки, остается пока открытым. При исследовании экспрессии ангиогенного фактора IL-8 наблюдалась его высокая экспрессия только в опухолевых тканях шейки матки, что является не только диагностическим признаком, но и отражает высокую склонность опухолей шейки матки к метастазированию. Было зарегистрировано также существенное снижение уровня мРНК для гена IL-8 в опухолевых тканях леченных больных. Эти результаты говорят о возможности использования этого гена, не только как молекулярного маркера для диагностики рака шейки матки, но и как прогностического маркера при лечении этого заболевания.

Рисунок 6

Экспрессия генов IL-8 и бета-актина, определенная методом мультиплексной ОТ-ПЦР. РНК выделялась из тканей опухоли шейки матки у пациентов до и после химиотерапии. В качестве нормировочного гена использовался бета-актин. Дорожка 1 - норма (группа 2), дорожки 2, 4 - опухоль шейки матки до лечения (группа 1), 3 - опухоль шейки матки после лечения (группа 4). М - маркер молекулярного веса, 1 kb.

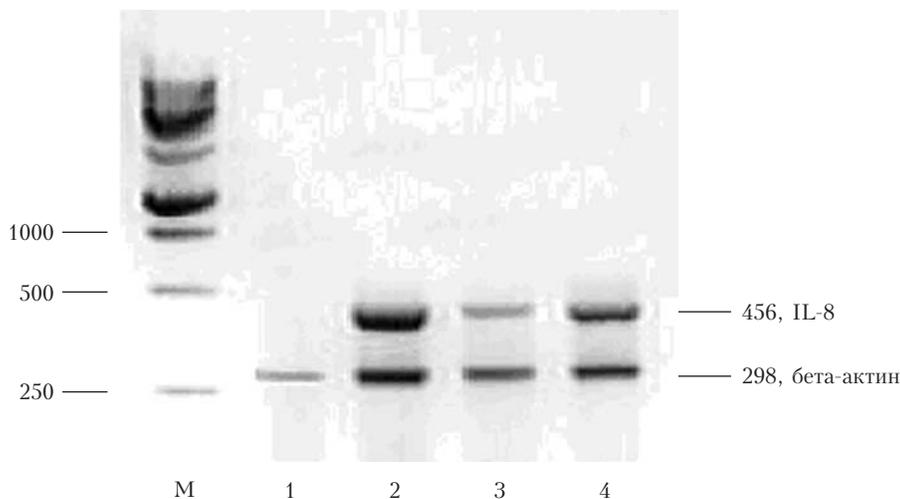




Рисунок 7

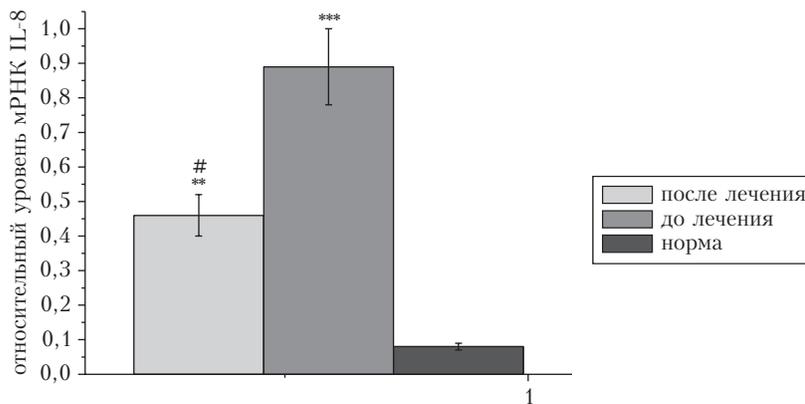
Уровень мРНК IL-8 в тканях шейки матки при злокачественных новообразованиях в зависимости от проведения курса химиотерапии.

Приведены средние значения \pm SD (n = 15).

*** - достоверность различий по сравнению с контролем (p < 0,001),

** - достоверность различий по сравнению с контролем (p < 0,01),

- достоверность различий по сравнению с группой больных, не получавших химиотерапию (p < 0,01).



ЛИТЕРАТУРА:

1. Yager, J.D. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis /Yager J.D., Liehr J.G. //Ann. Rev. Pharm. Toxicol. – 1996. – Vol. 36. – P. 203-232.
2. Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans /Kamat A., Hinshelwood V.V. et al. //TRENDS in Endocrin. & Metab. – 2002. – Vol. 13. – P. 1-122.
3. Follen, M. Surrogate endpoint biomarkers and their modulation in cervical chemoprevention trials /Follen M., Schottenfeld D. //Cancer. – 2001. – Vol. 91. – P. 1758-1776.
4. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis /Ferrara N. //Rec. Prog. Horm. Res. – 2000. – Vol. 55. – P. 15-35.
5. Expression of interleukin-8 in human metastatic endometrial carcinoma cells and its regulation by inflammatory cytokines Berry K.K., Varney M.L., Dave B.J. et al. //Int. J. Gynecol. Cancer. – 2001. – Vol. 11. P. 54-60.
6. Chattopadhyay, N. Inexpensive SDS/phenol method for RNA extraction from tissues /Chattopadhyay N., Kher R., Godbole M. //Bio techniques. – 1993. – Vol. 104. – P. 255-262.





ТЕЗИСЫ





АБРАМОВА И.Г., ШЛЕГЕЛЬ А.П.
МУЗ Бийский онкологический диспансер,
г. Бийск

РАК ШЕЙКИ МАТКИ В БИЙСКОЙ МЕДИКО-ГЕОГРАФИЧЕСКОЙ ЗОНЕ

Рак шейки матки (РШМ), несмотря на то, что имеет тенденцию в последнее десятилетие к снижению уровня заболеваемости, и сегодня остается одной из самых актуальных проблем в онкологии. В структуре онкологической заболеваемости РШМ у женщин в Бийской медико-географической зоне (включая г. Бийск, г. Белокуриху и 12 сельских районов), с численностью населения 470,2 тыс. чел., занимает 5 %, отмечается тенденция к снижению заболеваемости. В таблице 1 представлена заболеваемость РШМ, начиная с 1968 г., по данным Бийского онкологического диспансера.

Таблица 1
Заболеваемость раком шейки матки (РШМ),
по данным онкологического диспансера

	1968 г.	1991 г.	1998 г.
Выявлено за год случаев	110	86	46
1 стадия РШМ	26 %	14 %	7,6 %
2 стадия РШМ	51 %	48,8 %	44 %
3 стадия РШМ	20 %	18,6 %	35 %
4 стадия РШМ	7 %	13,9 %	10,8 %

Следует отметить снижение заболеваемости женщин РШМ, с 19,5 случаев на 100 тыс. населения в 1968 г. до 10,4 случаев в 1998 г. В этот период в регионе внедрено цитологическое исследование населения при проведении профосмотров. Из таблицы видно, что отмечается снижение доли больных с ранними стадиями заболевания. Этот факт мы объясняем отказом от всеобщей диспансеризации, определенное значение имеет низкий социально-экономический образ жизни населения. Анализ показывает, что выявление РШМ в запущенных состояниях наблюдается у женщин, не посещающих лечебно-профилактические учреждения в течение пяти и более лет.

Стойкое излечение РШМ увеличилось с 36 % в 1968 г. до 66 % в 1998 г. при всех стадиях заболевания, в том числе при 1-й стадии болезни — до 100 %, при 2-й стадии — до 79,5 %, при 3-й — до 45 % (табл. 2). Улучшение результатов, несомненно, связано с применением современных методик лечения заболевания данной локализации.

Таблица 2
Отдаленные результаты лечения
(5-летней выживаемости),
по данным онкологического диспансера

	1968 г.	1991 г.	1998 г.
1 стадия	79 %	91,6 %	100 %
2 стадия	27 %	66 %	79,5 %
3 стадия	7 %	32 %	45 %
4 стадия	-	-	-
Всего:	36 %	58,6 %	66 %

Но, вместе с тем, требуется активизация работы общей лечебной сети по раннему выявлению рака шейки матки и фоновых заболеваний. В сельской местности большое значение придается фельдшерско-акушерским пунктам (ФАП), как смотровым кабинетам. Для этого, при выездах в ЦРБ региона, с акушерками ФАП, участков больниц и смотровых кабинетов ЦРБ ежегодно проводятся научно-практические конференции по ранней диагностике опухолей наружных локализаций. На ФАП, в участковых больницах и в ЦРБ созданы, так называемые, «белые картотеки» на все женское население прикрепленных сел, что позволит привлечь женщин к обязательным осмотрам наружных локализаций и охвату онкоцитологией с финансовых позиций. С городским женским населением, как более организованным, данная работа проводится постоянно. Большое значение придается санитарно-просветительской работе среди женского населения через средства массовой информации.

ВЫВОДЫ:

1. Основным условием успешного излечения РШМ является выявление данной патологии на ранних стадиях.
2. Для достижения этой цели необходимо активизировать работу общей лечебной сети по охвату всего женского населения ежегодными осмотрами наружных локализаций, путем создания «белых картотек». Следует создавать систему «ФАП как смотровой кабинет», организовывать ежегодную учебу медперсонала смотровых кабинетов в сельской местности при выездах в районы, а в городских ЛПУ — на рабочих местах в онкодиспансерах.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОРТОФЕНАНТРОЛИНОВОГО ТЕСТА В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ДВС КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови – это приобретенное сложное расстройство системы гемостаза, часто представляющее опасность для пациентов с онкологическими заболеваниями. Во многом развитие ДВС крови у онкологических больных обусловлено протеолитической активностью опухолевой клетки, активизирующей плазминоген и плазминоподобный фермент, непосредственно разрушающих фибрин/фибриноген. В клинической практике под ДВС-синдромом обычно понимают только II-III фазы ДВС крови, когда имеются выраженные гипокоагуляция, гипофибриногемия, тромбоцитопения. При этом недостаточное внимание уделяется I-й стадии, когда ДВС протекает бессимптомно и характеризуется только частичными лабораторными отклонениями. Неотъемлемым атрибутом всех стадий ДВС является патологический фибринолиз, с образованием растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) и продуктов деградации фибрина (ПДФ). Большинство рутинных методик лабораторного исследования вторичного гемостаза, являясь качественным отражением происходящих процессов, не отражают количественных сдвигов.

В 2003-2004 гг. в клинко-диагностической лаборатории Кемеровского областного клинического онкологического диспансера внедрен и опробован количественный тест определения РФМК в крови – ортофенантролиновый тест. У 100 пациенток гинекологического отделения, госпитализированных по поводу опухолей яичников и матки, изучены клинические и лабораторные проявления ДВС крови. Отдельно сравнивали данные этанолового (качественного) и ортофенантролинового (количественного) тестов определения РФМК и ПДФ в крови. Оценку критериев проводили по следующей схеме:

1. Наличие или отсутствие клинических проявлений ДВС крови.
2. Качественное значение этанолового теста (отрицательный, слабopоложительный, положительный).
3. Количественное значение ортофенантролинового теста (значение РФМК $3,5-4 \times 10^2$ г/л –

допустимая норма, $4,5-10 \times 10^2$ г/л – легкая степень ДВС крови; $11-19 \times 10^2$ г/л – средняя степень; $21-28 \times 10^2$ г/л – тяжелая степень).

4. Оценка значений протромбинового индекса, ретракции кровяного сгустка, количества тромбоцитов и уровня фибриногена.

У 34 пациенток из 100 все изучаемые показатели коагулограммы, включая этаноловый тест, были в норме. Отсутствовали и клинические проявления ДВС крови. При этом, нормальный уровень РФМК обнаружен только у 17 женщин из 34-х. У остальных этанолово-отрицательных пациенток содержание РФМК в крови соответствовало легкой степени ДВС.

Слабopоложительный результат этанолового теста выявлен у 54 пациенток из 100. Среди них, у 31 женщины количество РФМК соответствовало средней степени тяжести ДВС крови, у 16 – легкой степени, в единичном случае уровень РФМК превысил 21×10^2 г/л. У 15 пациенток с содержанием РФМК выше 11×10^2 г/л отмечены повышение протромбинового времени, уменьшение уровня фибриногена и снижение ретракции кровяного сгустка.

У 12 пациенток из 100 этаноловый тест был положительным. При этом, в 7 случаях значения РФМК соответствовали тяжелой степени ДВС крови, в 5 случаях – средней степени тяжести. У 10 женщин из 12-ти наблюдали повышение протромбинового времени, снижение ретракции кровяного сгустка и тромбоцитов, уменьшение уровня фибриногена. У всех этанолово-положительных пациенток выявлены клинические проявления ДВС, выражавшиеся в кровоточивости кожи и слизистых, кровотечениях.

Из приведенных данных видно, что ортофенантролиновый тест оказался более чувствительным в плане раннего выявления ДВС крови, так как позволил, по количественному содержанию РФМК, выявить скрыто протекавшую 1-ю стадию ДВС крови у 50 % этанолово-негативных пациенток; у этанолово-положительных пациенток тест позволил более детально оценить тяжесть ДВС крови.

Таким образом, выполнение ортофенантролинового теста у пациенток с опухолевым пораже-



нием женской половой сферы можно считать не только объективным отражением тяжести ДВС

крови, но и необходимым для определения эффективности лечения ДВС-синдрома.

АНТОНОВА Л.В., БЕЛОВ Е.А., НЕУДАХИНА Л.А.,
ГОДЕНОВА Н.В., ТЮХАЕВА Н.П., ЗЕМНЮКОВА Н.А.
*Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово*

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПУХОЛЕВОГО МАРКЕРА СА 125

Опухоли яичников занимают одно из лидирующих мест в структуре онкологических заболеваний репродуктивной сферы у женщин. В большинстве индустриальных стран мира рак яичников имеет самые высокие показатели смертности в структуре гинекологической заболеваемости. Чаще всего это связано с поздней диагностикой заболевания. Новое в диагностике рака яичников связано с открытием специфического опухолевого маркера СА 125.

Цель данной работы – изучить диагностическую чувствительность и специфичность СА 125 у пациенток с различными опухолями органов репродуктивной сферы.

В исследование включены 39 пациенток, прошедших обследование в клинко-диагностической лаборатории Кемеровского областного клинического онкологического диспансера с предварительным диагнозом: киста яичника – у 17 человек, опухоль яичника – у 16, рак шейки матки – у 6 пациенток. Исследование СА 125 проводили перед оперативным вмешательством. В последующем результат СА 125 сверяли с гистологическим заключением.

После заключительного гистологического исследования серозный рак яичников выявлен у 8 человек, доброкачественная опухоль яичника – у 25 пациенток, рак шейки матки – у 6 женщин. При этом уровень СА 125 у 7 пациенток с серозным раком яичников превысил допустимые концентрации и колебался от 95,0 Ед/мл до 300,3 Ед/мл, при среднем значении $171,5 \pm$

68,3 Ед/мл. У всех пациенток с доброкачественными образованиями яичников значения СА 125 перед операцией соответствовали норме, и укладывались в диапазон от 0 Ед/мл до 18,7 Ед/мл, со средним уровнем $4,1 \pm 0,9$ Ед/мл. Среди пациенток с раком шейки матки уровень СА 125 варьировал от 0 Ед/мл до 116,6 Ед/мл, при среднем значении $27,8 \pm 12,6$ Ед/мл. У двух пациенток СА 125 оказался выше допустимого значения.

Основополагающими критериями, по которым определяется диагностическая ценность используемого лабораторного теста, являются его чувствительность и специфичность. Чувствительность – это частота положительных результатов в общем числе истинно больных (в нашем случае, за истинно больных приняты пациентки с гистологически подтвержденным серозным раком яичников). Специфичность – это частота отрицательных результатов в общем числе истинно здоровых (в нашем случае, за истинно здоровых приняты пациентки, не имевшие серозного рака яичников). На основании полученных нами данных видно, что чувствительность методики определения СА 125 в сыроворотке крови составила 87,5 %, специфичность – 93,5 %.

Таким образом, СА 125 обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет использовать его в ранней и дифференциальной диагностике серозного рака яичников, а также при обследовании женщин из группы повышенного риска по возникновению данного заболевания.

АРТЫМУК Н.В., МАГАРИЛЛ Ю.А.
*Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово*

ОЖИРЕНИЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Злокачественные заболевания половых органов составляют более 17 % всех злокачественных новообразований, регистрируемых

у женщин, проживающих в России. Особенно актуальной данная проблема представляется для пациенток, имеющих избыток массы тела.

Цель исследования — изучить влияние ожирения на структуру и особенности течения злокачественных новообразований половых органов.

Структура онкологических заболеваний органов репродуктивной системы изучены у 92 женщин с ожирением (1-я группа). Группу сравнения (2-ю группу) составили 649 женщин с онкологическими заболеваниями гениталий с нормальной массой тела.

В структуре онкологических заболеваний половых органов у женщин обеих групп преобладали злокачественные новообразования тела матки — у 39 человек (42,4 %) и 247 человек (38,1 %) ($p = 0,472$). У пациенток с ожирением преобладал рак эндометрия — 29 женщин, саркома матки выявлена у 7 женщин (в 3-х случаях — лейомиосаркома и эндометриальная стромальная саркома, в одном — карциносаркома), в 3-х случаях диагностирована хорионэпителиома. Во 2-й группе также преобладал рак эндометрия — 239 женщин, саркома матки отсутствовала ($p < 0,001$), хорионкарцинома выявлена у 8 больных ($p = 0,174$). Злокачественные новообразования яичников у больных ожирением наблюдались несколько чаще, чем во 2-й группе — у 29 женщин (31,5 %) и 169 женщин (26 %), однако различие было статистически не значимо ($p = 0,310$). Злокачественные новообразования шейки матки у больных ожирением встречались значимо реже — 21 женщина (22,8 %) и 225 женщин (34,7 %), соответственно ($p = 0,024$). Злокачественные новообразования вульвы диагностированы у 3 пациенток 1-й группы (3,3 %) и у 8 женщин 2-й группы (1,2 %) ($p = 0,117$).

У больных ожирением рак яичника чаще выявлялся на поздних стадиях, при появлении кли-

нической симптоматики и отдаленных метастазов, когда успешное лечение заболевания является проблематичным. У пациенток 1-й группы рак яичника 1-й стадии выявлялся достоверно реже, чем во 2-й группе — у 3-х (10,3 %) и 11 женщин (33,3 %) ($p = 0,035$). В гистоструктуре опухолей у больных ожирением, как и в группе сравнения, преобладала аденокарцинома яичника, андробластома яичника встречалась у 6,5 % пациенток 1-й группы и отсутствовала во 2-й группе ($p = 0,031$).

В гистоструктуре рака эндометрия преобладали высоко- (17,7 %) и умеренно- (75,9 %) дифференцированные формы, отсутствовали низкодифференцированные гистотипы опухолей.

Преобладающим гистотипом рака шейки матки у женщин с ожирением являлся плоскоклеточный ороговевающий рак (33,3 % и 7,7 %, $p = 0,031$), чаще, чем в группе сравнения, регистрировались высоко- и умеренно-дифференцированные аденокарциномы шейки матки (19,1 %, $p = 0,021$). Онкологические заболевания гениталий реже сочетались с воспалительными заболеваниями половых органов, заболеваниями шейки матки, что позволяет предположить, что более важная роль в их возникновении принадлежит нарушениям гормонального статуса и метаболическим расстройствам.

Таким образом, результаты исследования показали, что характер и течение онкологических заболеваний гениталий у пациенток с ожирением имеет определенные особенности. В структуре онкологических заболеваний женских половых органов у этой категории больных преобладают злокачественные новообразования тела матки, достоверно реже регистрируется рак шейки матки.

БАЙБУЛАТОВ Р.А., БЕЛОВ Е.А., ЕРЕМИНА Н.А., ДЕМЧУК З.М.

*Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово*

СИНХРОННЫЕ И МЕТАХРОННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Развитие в одном организме двух и более опухолей, выявляемых одновременно или в срок до 6 месяцев (синхронно), а так же выявляемые через различные промежутки, превышающие 6-месячный срок (метакронно), определяются термином «первично-множественные злокачественные новообразования». Частота ПМЗН составляет, в среднем, от 2 % до 13-15 % всех новообразований. Критерий первичной множественности злокачественной опухоли — доказанность морфологических

исследований, а не метастатическое происхождение каждой из опухолей.

При синхронном и метакронном типах первично-множественные опухоли наиболее часто встречаются в той же анатомической области, или анатомо-функциональной системе, где была выявлена первая опухоль. Однако наблюдаются и исключения из этого правила. Часто первично-множественные опухоли встречаются в случае генетической предрасположенности к развитию злокачественных опухолей, у больных, страдаю-

ших хроническим лимфолейкозом и лимфогрануломатозом, сопровождающимися иммунодефицитом.

Синхронные или метакронные злокачественные опухоли женских половых органов и молочной железы сопряжены гормональными нарушениями. Имеет значение прогрессирование иммунодефицита на фоне проведенного комплексного лечения, включающего полихимиотерапию, лучевое и хирургическое лечение первой опухоли.

Проведен анализ 300 историй болезни больных с поражением женских половых органов. Все больные находились на лечении в онкологическом отделении Кемеровского областного клинического онкологического диспансера. Больных раком яичника было 180 человек (60 %), раком тела матки — 80 (26,6 %), раком шейки матки — 40 женщин (13,3 %). Из 300 больных раком женских половых органов, поражение молочной железы диагностировано у 20 женщин (6 %). Первичное поражение раком молочной железы отмечено у 5 пациенток (25 %), синхронное развитие рака женских половых органов и молочной железы — у 3-х больных (15 %). В группе больных с синхронными и метакронными злокачественными опухолями женских половых органов и молочной железы рак яичников диагностирован у 10 женщин (50 %), рак тела матки — у 7 (35 %), рак шейки матки — у 3 женщин (15 %).

Возраст больных составил: 41-50 лет — 10 пациенток, 51-60 лет — 6, 61-70 лет — 4 пациентки.

Морфологическая характеристика рака женских половых органов: серозная цистаденокарцинома яичника — 10 случаев, умеренно-дифференцированная аденокарцинома эндометрия — 7 случаев, плоскоклеточный рак шейки матки — 3 случая.

Морфологическая характеристика рака молочной железы: умеренно-дифференцированная аденокарцинома — 13 больных, плоскоклеточный рак — 4 чел., первично-множественный рак молочной железы — 3 наблюдения.

Стадия процесса у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов: T1N0M0 — 3 чел. (15 %), T2N0M0 — 4 чел. (20 %), T3N0M0 — 6 чел. (30 %), T3N1M0 — 4 чел. (20 %), T4N1M1 — 3 чел. (15 %). Стадии процесса у больных раком молочной железы распределились следующим образом: T1N0M0 — 8 чел. (10 %), T2N0M0 — 7 чел. (35 %), T3N0M0 — 5 чел. (25 %).

Из представленных данных следует, что в группе больных с синхронными и метакронными злокачественными опухолями женских половых органов и молочной железы нет соответствия по стадии течения «первого» и «второго» заболевания. Отсутствие корреляции по стадийности указывает на самостоятельное течение второго заболевания.

БЕЛОВ Е.А., МАГАРИЛЛ Ю.А., ЕРЕМИНА Н.А.

*Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Злокачественные новообразования женской половой сферы (рак шейки матки — РШМ, рак тела матки — РТМ, рак яичников — РЯ) являются одними из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований (ЗНО) в Кемеровской области. В структуре заболеваемости женского населения данные локализации занимают: РТМ — четвертое место, РШМ — шестое место, РЯ — восьмое место.

Анализ заболеваемости женского населения за 5-летний период (1998-2003 гг.) свидетельствует об относительной стабилизации всех показателей, касающихся злокачественных новообразований женской половой сферы. В этот период времени заболеваемость РШМ составляла 8,2-8,9 случаев на 100 тыс. населения, РТМ — 8,6-10,4 случаев, РЯ — 6,8-7,9 случаев на 100 тыс. населения.

Пятилетняя выживаемость при ЗНО женской половой сферы также не претерпела существенной динамики, и в течение анализируемого периода колебалась в пределах 67,5-73,3 % при РШМ, 54,4-57,5 % при РТМ, 48-53,5 % при РЯ.

Уровень одногодичной летальности, свидетельствующий о качестве диагностики и лечения, при РШМ составил 19-26,7 %, при РТМ — 10-17,2 %, при РЯ — 25,1-31,3 %.

Смертность от ЗНО женской половой сферы в течение 5 лет достаточно стабильна и составляет: при РШМ — 4,9-5,6 случаев на 100 тысяч населения, при РТМ — 3,9-4,6, при РЯ — 4,2-5 случаев на 100 тысяч населения.

Хотя распределение по стадиям распространенности процесса за анализируемый период существенно не изменилось, прослеживается, хотя и медленный, но неуклонный рост коли-

чества больных с IV-й стадией болезни. Так, если в 1998 году число больных с IV-й стадией болезни составило 10,3 %, то в 2003 году этот показатель был равен 16,8 %. Не вселяет оптимизма и тот факт, что при РШМ больные с II-I-IV стадиями заболевания составляют от 37 % до 45,7 % больных, а смертность при РШМ самая высокая в области из всех ЗНО женской половой сферы — 4,9-5,6 случаев на 100 тысяч населения. По возрастному составу больные РШМ составляют самый молодой контингент —

в возрастной группе до 59 лет регистрируются 55-62,8 % больных.

Таким образом, относительно стабильные показатели не свидетельствуют об отсутствии серьезных проблем в диагностике и лечении больных ЗНО женской половой сферы.

Основная проблема — это ранняя диагностика РШМ и РЯ. Профилактическая направленность, онкологическая настороженность врачей смежных специальностей, в первую очередь, гинекологов — один из путей решения этой проблемы.

БЕХТЕРЕВА С.А., ВАЖЕНИН А.В., ВАСИЛЬЕВА Т.А.

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология»

Южно-Уральского Научного центра РАМН,

Челябинский областной онкологический центр,

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования,

Челябинская государственная медицинская академия,

г. Челябинск

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН

В настоящее время констатировано заметное увеличение числа больных полинеоплазиями. По нашим данным, с 1969 г. по 1998 г. их количество составило 5,2 % по отношению к больным раком органов репродуктивной системы у женщин, а за период с 1998 г. по 2000 г. — 7,4 %.

За период 1969-2000 гг. в Челябинском областном онкологическом диспансере лечились 1294 больных полинеоплазиями органов репродуктивной системы у женщин.

С помощью ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт больных, нам удалось установить сроки заболевания второй опухолью и сроки обращения за медицинской помощью. Всего проанализировано 980 историй болезни и амбулаторных карт больных с метакронными опухолями.

У 937 женщин из 980 больных при обращении выявлены различные клинические симптомы заболевания, у 43 человек опухоль развивалась бессимптомно.

За медицинской помощью по поводу второй опухоли сразу после появления первых симптомов обратились 146 женщин (14,9 %), в течение первого месяца — 103 женщины (10,5 %), второго месяца — 274 (28 %), третьего месяца — 201 (20,5 %), в течение года — 245 (25 %), после года — 11 женщин (1,1 %).

Несмотря на то, что 74 % больных обратились к врачу с появлением первых симптомов заболевания, у 26,7 % из них диагностированы II и III стадии заболевания. 198 больных (20,2 %) до обращения к онкологу лечились от других заболеваний, чаще воспалительных. У 138 женщин (14 %) вторая опухоль диагностирована при повторном обращении. У 56 пациенток (5,7 %) диагноз был поставлен лишь при третьем обращении.

В заключение уместно напомнить постулат Петрова Н.Н. (1947) — «Чтобы диагностировать первично-множественные опухоли, надо помнить об их существовании».

У большинства больных (637 человек или 65 %) диагноз второй опухоли был поставлен в областном онкологическом диспансере, у 114 чел. (11,6 %) — в онкодиспансерах области, у 57 (5,8 %) — в областной больнице; в 72 случаях (7,4 %) диагноз был выставлен онкологами, в 54-х (5,5 %) — гинекологами, в 46 случаях (4,7 %) — хирургами.

Высокий процент обращения больных по поводу второй опухоли в ранние сроки заболевания и высокий процент постановки диагноза именно в онкодиспансере объясняется тем, что многие больные после лечения первой опухоли находились на диспансерном наблюдении в онкодиспансере. Также, имеется настороженность больных после лечения первой опухоли.



БЫКОВА Н.А., МАТВЕЕВА Л.М.
МУЗ Бийский онкологический диспансер,
г. Бийск

АКТУАЛЬНОСТЬ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ В БИЙСКОМ РЕГИОНЕ

Частота регистрации онкологических заболеваний женской половой сферы на сегодняшний день говорит об актуальности данной проблемы в регионе.

Картина заболеваемости злокачественными новообразованиями женской половой сферы в г. Бийске и Бийской медико-географической зоне за 2003 г. следующая: рак шейки матки составляет 8,7 случаев на 100 тысяч населения, рак яичников — 10,4 случаев на 100 тысяч населения, рак матки — 9,1 случаев на 100 тысяч населения.

От общего числа онкологических заболеваний, зарегистрированных в 2003 г., группа заболеваний женской половой сферы составила 7,9 %. В ранних стадиях развития в 2003 г. зарегистрировано:

- 56,4 % заболеваний шейки матки,
- 26,5 % заболеваний яичников,
- 53,8 % заболеваний тела матки.

В запущенных стадиях развития опухоли в 2003 г. зарегистрировано 37 % рака яичников, 8,7 % рака тела матки, 7,7 % рака шейки матки.

Показатель пятилетней выживаемости по указанным локализациям в Бийской медико-географической зоне в 2003 г. составил: по раку шейки матки — 77 %, по раку тела матки — 67,4 %, по раку яичников — 55,1 %. 76,6 % больных охвачены специализированным лечением, в том числе:

- только хирургическим — 9,5 %,
- только лучевым — СЛТ + х/л — 31,4 % (СЛТ — 20,9 %, х/л — 10,5 %),
- комплексным — 3,8 %,
- комбинированным — 37,1 %.

Показатель смертности в указанной группе заболеваний в 2003 г. составил:

- рак шейки матки — 3,8 случаев на 100 тысяч населения,
- рак тела матки — 4,7 случаев на 100 тысяч населения,
- рак яичников — 5,1 случаев на 100 тысяч населения.

Эффективность от лечения (при условии соблюдения стандарта лечения) данной патологии (отсутствие раннего рецидивирования) составила: рак шейки матки — 84,4 %, рак тела матки — 100 %, рак яичников — 73,2 %.

Морфологическая верификация опухолевого процесса в 2003 г. по данной группе заболеваний: рак шейки матки — 100 %, рак тела матки — 100 %, рак яичников — 97,9 %.

Учитывая частоту регистрации данной патологии, показатель регистрации в запущенных стадиях развития и показатель смертности женщин, особенно трудоспособного возраста, в г. Бийске и Бийской медико-географической зоне осуществляется комплекс мероприятий, направленных на раннее выявление данной патологии, своевременное адекватное лечение онкологического заболевания и широкое санитарное просвещение женского населения по проблемам онкологических заболеваний женской половой сферы.

В регионе сохранены и эффективно работают смотровые кабинеты, в которых выявляется около 80 % онкологических заболеваний в ранних стадиях развития, в т.ч. 25 % заболеваний женской половой сферы. Выявление данной патологии также осуществляется в женских консультациях поликлиник и в сельских амбулаториях, через систему «белой картотеки» — практически ежегодная диспансеризация всего женского населения с ежегодным цитологическим скринингом. Охват цитологическим исследованием женщин, осмотренных в 2003 г., по региону составил 51,1 %. Охват профилактическими осмотрами женского населения в 2003 г. — 54,1 %.

Анализ протоколов запущенности выделяет следующие причины позднего выявления заболевания:

- небрежное отношение к своему здоровью (длительное не посещение смотрового кабинета, отказ от осмотра и наблюдения, хронический алкоголизм, социальные проблемы) — 43,1 %;
- отсутствие знаний у женщин о раке;
- беспорядочная половая жизнь.

Раннее выявление данной патологии позволяет своевременно осуществлять комплекс лечебных мероприятий, позволяющий с определенной уверенностью судить о перспективе развития процесса. В большинстве случаев (92 %) это достаточно высокий показатель эффективности лечебного процесса, особенно при таких локализациях, как рак шейки матки и рак эндометрия. В настоящий момент, с целью более полного охвата первичным осмотром женского сельского населения, в регионе внедряется программа профилактических мер под условным названием «ФАП — как смотровой кабинет». В нескольких районах региона сотрудниками диспансера проведено обучение среднего медицинского персонала фельдшерско-акушер-

ских пунктов стандарту и технологии работы специалистов смотрового кабинета. По нашему мнению, это позволит увеличить число выявленных случаев рака женской половой сферы в ранних стадиях и, следовательно, улучшит результаты лечения и увеличит продолжительность жизни женщин с данной группой заболеваний.

ВЫВОДЫ:

- Проблема онкологической патологии женской половой сферы актуальна, требует вни-

мания специалистов общей сети ЛПУ и онкологов.

- Раннее выявление данной патологии — основной залог успешного лечения.
- Система профилактических мероприятий — не только четкая работа структурных подразделений ЛПУ, но и широкая санитарно-просветительская работа среди женского населения.
- Работа ФАПов по стандарту смотрового кабинета — один из вариантов профилактики и раннего выявления указанной патологии среди сельского населения.

ВАЙМАН Е.Ф., МИТЮХИН А.В., ФИВКОВ О.А., ФРОЛКОВ Э.В.

*Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово*

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА К ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

Среди различных методов лечения в клинической онкологии лучевая терапия занимает одно из ведущих мест. Качество лучевой терапии зависит от многих факторов: это размеры и форма роста опухоли, ее гистологическое строение, стадия развития процесса, степень поражения окружающих тканей, обильность кровоснабжения опухоли. Получить все эти данные можно только с помощью качественного предлучевого обследования.

В настоящее время в онкологических диспансерах Кемеровской области ежемесячно получают курсы дистанционной гамма-терапии около 450 пациентов с гистологически верифицированными опухолями внутренних органов, из них с диагнозом рак внутренних половых органов у женщин — до 40 пациенток.

Нами были предложены и используются на практике в Кемеровском онкологическом диспансере диагностические алгоритмы планирования дистанционной гамма-терапии злокачественных новообразований внутренних органов малого таза. Кроме традиционных методов лучевой диагностики (УЗИ, рентгенография, цифровая линейная томография), используемых в качестве скрининговой системы обследования, нами широко используются МР-томография, в частности с контрастированием, МР-ангиография, спиральная компьютерная томография с контрастированием, в том числе с болюсным, СКТ-ангиография.

Кроме этого, в случаях неправильной формы новообразования, нами проводится трехмерная реконструкция изображения опухоли с помощью программного обеспечения СКТ «Philips CT AURA» Maximum Intensity Projection. Это позволяет подобрать соответствующую конфигурацию дозного поля, с учетом оптимального объема окружающих опухоль тканей.

Дальнейшая подготовка проводится на спиральном компьютерном томографе и заключается в выносе контура дозного поля на кожу пациентки, а также формировании графического изображения поперечного среза в истинном размере на уровне экватора опухоли, с обработкой изображения на персональном компьютере с помощью программы Adobe Photoshop и распечаткой истинного размера изображения на формате А3. Такого изображения бывает достаточно, если форма опухоли округлая, или максимально приближается к таковой. При неправильной форме опухоли нами, с учетом данных 3D-реконструкции, формируются индивидуальные шаблоны, для выноса на кожу нескольких дозных полей различной конфигурации.

Таким образом, результаты внедрения разработанной методики дают возможность осуществлять индивидуальный подход к диагностическому планированию дистанционной гамма-терапии, что позволило снизить уровень постлучевых осложнений на 25 %.



ВАСИЛЬЕВА Т.А., КАНДАКОВА Е.Ю., КВЕЛАДЗЕ В.В.,
ВАЖЕНИН А.В., ЧЕРНОВА Л.Ф., ЖАРОВ А.В.

*Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология»
Южно-Уральского Научного центра РАМН,
Челябинский областной онкологический диспансер,
Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования,
Челябинская государственная медицинская академия,
г. Челябинск*

ИНДУКЦИОННАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки по-прежнему остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин и занимает второе место в структуре онкогинекологической заболеваемости.

Основным методом лечения местно-распространенного рака шейки матки (МРШМ) является сочетанная лучевая терапия. По данным публикаций последних лет по лечению МРШМ, многие авторы отмечают несомненное преимущество химиолучевого лечения. Имеются данные о результатах лечения первично неоперабельного рака шейки матки, с использованием индукционной полихимиотерапии и последующей операцией.

Мы располагаем опытом комплексного (с хирургическим этапом) лечения 29 больных с III-й стадией опухолевого процесса. При гистологическом исследовании, у 6 больных выявлен железистый рак, у 23 больных – плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Следует подчеркнуть первичную неоперабельность рака шейки матки у больных данной группы. В качестве индукционной полихимиотерапии при плоскоклеточном раке мы использовали Ломустин – 5-фторурацил – Цисплатин. При железистом раке использовалась схема Циклофосфан – Адриамицин – Цисплатин. В начале лечения было проведено от одного до 4-х курсов полихимиотерапии в зависимости от эффекта. Далее 13 пациенткам этой группы проведен курс предоперационного облучения в дозе 30Гр. У всех больных этой группы был получен хороший эффект от проведенного лечения, и в последующем всем выполнено оперативное вмешательство. Затем проводилась дистанционная гамма-терапия до дозы 50Гр. Результаты 5-летней выживаемости оказались достаточно высокими – 66 %, по сравнению с контрольной группой – 42 %. Контрольная группа представлена архивным материалом. Ее составили 100 больных с местно-распространенным раком шейки матки, получавших сочетанно-лучевую терапию.

Степень лечебного патоморфоза опухоли оценена у всех больных на основании гистологического исследования операционных препаратов.

Клинический эффект у всех больных этой группы был значительно выражен, а морфологические изменения отмечены только у 55 % больных. На оперативном этапе лечения у 19 больных выполнена операция Вертгейма, у 10 человек – операция в объеме экстирпации матки с придатками и лимфаденэктомией. Однолетняя выживаемость составила 100 %.

Пятилетняя выживаемость с учетом лечебного патоморфоза составила:

Из 19 человек после операции Вертгейма живы 16 пациентов (патоморфоз 2-й и 3-й степени отмечен у 6 больных, 4-й степени – у 6, патоморфоз отсутствует у 4-х больных), умерли 3 больных (все без патоморфоза). После экстирпации матки с придатками и лимфаденэктомии (10 человек) живы 3 пациента (патоморфоз 2-й и 3-й степени – 1 больной, 4-й степени – 1, без патоморфоза – 1 больной), умерли 7 больных (патоморфоз 4-й степени – 2 чел., без патоморфоза – 5 чел.).

Все умершие больные до операции получили только по 1 курсу индукционной ПХТ, в 2-х случаях было проведено ПХТ в сочетании с ДГТ в дозе 30Гр. Из оставшиеся в живых, 9 больных получили до оперативного вмешательства по 2-3 курса ПХТ, 10 больных – по 1-2 курса ПХТ + ДГТ в дозе 30Гр. Всем после операции проведена ДГТ до 50Гр.

ВЫВОДЫ:

1. Необходим более тщательный отбор больных с III-й стадией процесса для оперативного лечения в объеме операции Вертгейма. При невозможности ее выполнения, следует предпочесть сочетанную лучевую терапию.
2. Необходимо проводить не менее 2-х курсов ПХТ или проводить сочетание ПХТ и ДГТ, несмотря на клинически выраженную резорбцию.

3. Включение в схему лечения рака шейки матки индукционной ПХТ в некоторых случаях позволяет добиться регрессии опухоли до

проведения основного этапа лечения и значительно повысить выживаемость больных (лечебный патоморфоз отмечен у 55 % больных).

ДЕМЬЯНОВ В.С., ПОКАЧАЛОВА М.В., БЕЛОВ В.Н.
МУЗ Городской онкологический диспансер,
г. Новокузнецк

ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

В стандарте современного комплексного лечения распространенного рака яичников хирургический этап является важнейшей и неотъемлемой его частью. Основной задачей хирургического лечения, наряду с уточняющей диагностикой и стадированием, является максимально возможное удаление опухолевых масс. Наметившийся за последние годы прогресс в лекарственном лечении рака яичников ставит перед хирургами задачу выполнения более радикальных и оптимальных циторедуктивных операций, создавая тем самым благоприятные условия для проведения последующих курсов химиотерапии.

В настоящее время циторедуктивные операции при раке яичников все в большей степени приобретают комбинированный характер и имеют свои определенные методологические особенности.

На базе хирургического отделения Новокузнецкого онкологического диспансера, за последние два года (2002-2004 гг.) было выполнено 57 циторедуктивных операций.

Традиционно лечение распространенного рака яичников начиналось с проведения курсов ПХТ, поэтому у 46 больных циторедуктивные операции носили промежуточный характер, первичными они были у четырех больных, семь операций выполнены по поводу рецидивов и метастазов, после предшествующего лечения. По распространенности опухолевого процесса рак яичников третьей стадии был выявлен у 52 больных, четвертой стадии – у пяти женщин.

Так, если за предшествующий период (1991-2000 гг.), из выполненных 91 операции при распространенном раке яичников, более чем у половины операций (47 чел. или 52 %) закончились пробной лапаротомией, либо хирургические вмешательства носили диагностический и паллиативный характер, то за последние два года из 57 операций только в двух случаях (3,5 %) не удалось удалить опухоль.

В процессе работы и накопления опыта, стараясь выполнить максимально оптимальные циторедуктивные операции, нами был проделали

путь от первичного стандарта (экстирпация матки с придатками + резекция б/сальника + биопсия брюшины малого таза и подозрительных участков – 22 больных) к обязательному современному стандарту (экстирпация матки с придатками + резекция брюшины малого таза + аппендэктомия + оментэктомия – 20 больных).

Причинами «неоперабельности» местно-распространенной опухоли яичников, как правило, считается прорастание последней в стенки таза, прямую кишку, мочевыделительные органы (мочеточник, мочевого пузыря).

Резектабельность таких опухолей возможна лишь при выполнении различных комбинированных операций на прямой и толстой кишке. У 18 больных (31,5 %) выполнены хирургические вмешательства на кишечнике, у пяти больных – шов прямой кишки, у шести – клиновидная резекция прямой кишки, у четырех – передняя резекция прямой кишки, у одного – брюшно-анальная резекция прямой кишки, у двоих – резекция сигмовидной кишки.

Инвазия опухоли в мочевой пузырь, мочеточники вызвала необходимость выполнения резекции и швов мочевого пузыря – шестерым больным, шов мочеточников выполнен у троих пациентов, двоим больным была наложена эпицистостома. Удаление опухолевых конгломератов малого таза возможно лишь при условии резекции брюшины дугласова кармана и над мочевым пузырем, с применением ретроградной методики экстирпации матки.

Распространение опухолевого процесса за пределы малого таза вызвало необходимость выполнения таких операций, как спленэктомия – у троих больных, резекция хвоста поджелудочной железы – у одной больной, резекция печени – у одного больного, забрюшинная лимфаденэктомия – у троих больных.

В послеоперационном периоде умерли трое больных (5,2 %) после тяжелых комбинированных операций и предшествующих многих курсов полихимиотерапии (от 5 до 13 курсов). Во всех случаях причиной смерти больных явился послеоперационный перитонит.



В последнее время хирургическое лечение проводится преимущественно после 2-3 курсов ПХТ, вне зависимости от полученного клинического эффекта. Приоритетным направлением комплексного лечения распространенного рака яичников считаем внедрение первичных циторедуктивных операций.

Нами проводится изучение отдаленных результатов комплексного лечения рака яичников III-IV стадии, анализ эффективности циторедуктивных операций в зависимости от эффекта различных схем и режимов дооперационной химиотерапии.

ДОЛГИХ В.Т., МИХАЙЛОВА Н.А., ТРЕЩЕВА Т.В.

*Омская государственная медицинская академия,
Омский областной онкологический диспансер,
г. Омск*

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПРЕДРАКОВОЙ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Особенностью этиологии и патогенеза предопухолевых и опухолевых изменений шейки матки у женщин репродуктивного возраста является их сочетание с хронической генитальной инфекцией. Персистенция инфекта поддерживает воспалительный процесс, обуславливает его хронизацию, что способствует рецидивированию патологии шейки матки и трансформации предопухолевых изменений эпителия шейки матки в опухолевые.

Цель исследования – улучшить результаты лечения предопухолевых изменений шейки матки у женщин репродуктивного возраста путем применения системы лечебных мероприятий с использованием низкоэнергетического лазерного излучения (НИЛИ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное обследование и лечение 47 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией эпителия шейки матки I-II степени тяжести. Всем пациенткам выполнено скрининговое исследование методом полимеразной цепной реакции с целью выявления в биоптате шейки матки папилломавирусов высокоонкогенных типов, хламидий, уреаплазм, вируса простого герпеса 2-го типа, цитомегаловируса. Наряду с этим, проводилось бактериологическое исследование влагалищной микрофлоры, цитологическое и морфологическое исследование биоптата из шейки матки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени (CIN III) выявлена у 23 пациенток (48,9 %), средней степени тяжести (CIN II) –

у 17 пациенток (36,1 %), легкой степени (CIN I) – у 7 пациенток (14,8 %).

В 63,8 % случаев обнаружено наличие микст-инфекции; моноинфекция выявлена лишь в 36,1 % случаев. Среди смешанных инфекций бактериально-вирусные составили 44,6 % случаев, вирус-ассоциированные – 19,1 % случаев. При этом отмечались ассоциации 2-го и 3-го инфектов между собой. Для изучения эффективности применения низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении предраковой патологии шейки матки пациентки разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 17 больных, которым на этапе подготовки к хирургическому удалению патологического очага на шейке матки проводилась местная санирующая терапия с учетом выделенной микрофлоры из влагалища.

Вторая группа включала 30 пациенток, у которых на подготовительном этапе осуществляли воздействие на ткани шейки матки низкоинтенсивным инфракрасным излучением полупроводникового лазера, с использованием аппарата «Мустанг-био» через вагинальную насадку Г-1, на фоне этиотропной и патогенетической терапии, с учетом выявленного инфекционного агента. Курс лечения составил 10 сеансов. Вагинальную импульсную терапию сочетали с надвеной фотомодификацией крови матричным излучателем МЛОК-6. Контроль эффективности лечения осуществляли через 2 недели после окончания медикаментозной и лазеротерапии, с применением цитологического исследования, ПЦР-диагностики, а также морфологического исследования ткани шейки матки после диатермокоагуляции с учетом менструального цикла. В результате проведенного лечения у пациенток 2-й группы полностью произошла элиминация возбудителей в случае моноинфекции, а при микст-инфицировании – у 90 % больных. В 10 % случаев сохра-

нялся папилломавирус 16-го типа, но на фоне корригирующей иммунотерапии вирус не выявлен. При изучении ближайших результатов лечения в 1-й группе рецидивы предраковых изменений шейки матки выявлены в 23,3 % случаев при первом контроле цитологии после диатермоконизации (через 2-3 месяца) и в 41,1 % в течение 6 месяцев наблюдения. Во 2-й группе рецидивов заболевания и прогрессирования процесса не было. При гистологическом исследовании биоптата шейки матки после диатермоконизации у пациенток, получавших комплексное лечение, отмечен полный регресс CIN легкой и умеренной степени тяжести. При тяжелой степени только в

33,3 % случаев наблюдался полный ее регресс и в 23,6 % случаев – частичный, что связано с персистенцией папилломавирусной инфекции, состоянием местного и общего иммунитета. Кроме этого, у пациенток после комплексного лечения сокращались сроки полной эпителизации шейки матки до 28-32 дней, по сравнению с 1-й группой, где продолжительность полной эпителизации составила 40-45 дней.

Таким образом, воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения является новым подходом к лечению предраковой патологии шейки матки, ассоциированной с инфекцией, повышая качество лечения данной категории больных.

ЖАРОВ А.В., ВАЖЕНИН А.В.

*Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология»
Южно-Уральского Научного центра РАМН,
Челябинский областной онкологический центр,
Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования,
Челябинская государственная медицинская академия,
г. Челябинск*

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА ВУЛЬВЫ

Каждая вторая пациентка раком вульвы поступает в специализированное лечебное учреждение с распространенными формами заболевания, когда в опухолевый процесс вовлекаются рядом расположенные анатомические структуры (уретра, влагалище, анус) и/или имеется метастатическое поражение регионарного лимфатического коллектора. Это обстоятельство нередко служит поводом для отказа от комбинированного или комплексного лечения, и больным в большинстве случаев проводится лишь лучевая терапия.

Цель исследования – обоснование комплексного лечения больных раком вульвы с распространенными формами заболевания.

На первом этапе комплексного лечения распространенных форм рака вульвы проводим неoadъювантную полихимиотерапию, с включением в схему лечения ломустина, фторурацила и препаратов платины. От предоперационной лучевой терапии мы отказались, в виду ее меньшей эффективности и большего числа осложнений. Особенно хорошо зарекомендовала себя химиотерапия у лиц молодого и среднего возраста, у которых рак вульвы ассоциируется с папилломавирусной инфекцией.

Вторым этапом выполняется хирургическое вмешательство. Основным условием успеха лечения местно-распространенных форм рака вульвы является соблюдение адекватных границ резекции от опухоли (2 см и более), что требует резек-

ции и/или удаления рядом расположенных анатомических образований. Для улучшения результатов хирургического лечения нами предложена пластика раневого дефекта в области вульвы перемещенными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бедер. Это позволило более широко иссекать первичный очаг и, тем самым, существенно снизить частоту местных рецидивов заболевания. Одновременно с этим, до минимума сократить частоту послеоперационных осложнений со стороны раны после вульвэктомии и добиться лучших функциональных и косметических результатов лечения.

Завершающим этапом комплексного лечения больных распространенными формами рака вульвы является послеоперационная лучевая терапия, которая воздействует на, возможно, оставленные жизнеспособные опухолевые клетки в зоне первичного очага и регионарного лимфатического коллектора. Применение послеоперационной лучевой терапии позволяет, в среднем, на 10 % повысить результаты комплексного лечения.

Использование для лечения больных распространенными формами рака вульвы современных достижений науки позволило повысить результаты пятилетней выживаемости с 11,2 % при самостоятельной лучевой терапии до 64,8 % при комплексном лечении.

В зависимости от вида хирургического вмешательства и используемой реконструктивно-

пластической операции, мы выделяем следующие основные варианты лечения:

1. Обширные резекции вульвы:
 - а) передняя гемивульвэктомия с пластикой перемещенными кожно-фасциальными предлобково-гипогастральными лоскутами на ножке;
 - б) задняя гемивульвэктомия с пластикой перемещенными параллельными ягодично-бедренными кожными лоскутами на ножке;
 - в) субтотальная резекция вульвы с пластикой перемещенными кожно-фасциальными бедренно-ягодичными лоскутами на ножке;
 - г) левосторонняя или правосторонняя гемивульвэктомия с пластикой перемещенным кожно-фасциальным лоскутом на ножке с задней поверхности бедра.
2. Вульвэктомии:
 - а) простая вульвэктомия или вульвэктомия с лимфаденэктомией из отдельных разрезов с пластикой перемещенными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бедер;
 - б) вульвэктомия единым блоком с пахово-бедренными лимфатическими узлами и пластикой перемещенными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бедер.

Все послеоперационные осложнения можно разделить на ранние и отсроченные. К наиболее частым ранним послеоперационным осложнениям относятся нагноение с расхождением швов и кровотечение. Нагноение у больных после хирургических вмешательств без пластики составило 85,6 %, с пластикой – 7,9 % случаев; кровотечение – 25 % и 1,1 % наблюдений, соответственно. Меньшее число осложнений позволило сократить послеоперационное нахождение в стационаре на 17,2 дней. К отсроченным послеоперационным осложнениям относятся дизурические расстройства, стеноз влагалища, боли и дискомфорт. Дизурические расстройства у пациенток без пластики наблюдались в 71,1 % случаев, с пластикой – 13,6 %. Выраженность дизурических явлений при пластике была слабее и проявлялась отклонением струи мочи в сторону. Стеноз влагалища без пластики выявлен у 54,8 % пациенток; с пластикой раневого дефекта – у 3,4 % больных, причем степень стеноза во всех случаях не превышала первую. Боли и дискомфорт в области вульвы установлены у 71,1 % больных без пластики, с реконструкцией наружных половых органов – у 9,1 % больных. Одновременно у всех больных, которым выполнялась реконструкция наружных половых органов, отмечены удовлетворительные косметические результаты лечения.

ЗАХАРОВА Л.Ю., ГУЛЯЕВА Л.Ф., ГЕРАСИМОВ А.В.,
ТАРХОВ А.В., КРАСИЛЬНИКОВ С.Э.
*Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН,
Новосибирский областной онкологический диспансер,
г. Новосибирск*

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВЕДЕНИЯ КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ

Несмотря на существующие на сегодняшний день возможности ранней диагностики и профилактики предопухолевых состояний эпителия шейки матки, ежегодно в России диагностируется около 12 тысяч новых случаев плоскоклеточного рака шейки матки. Более того, у 40 % больных заболевание диагностируется на поздних (III-IV) стадиях. В связи с этим, поиск молекулярных маркеров для диагностики и прогноза этого заболевания остается актуальной проблемой.

В качестве таких маркеров часто используют гены, регулирующие клеточную пролиферацию и апоптоз. Наряду с этим, существенным фактором развития, роста и прогрессии ряда опухолей, включая новообразования шейки матки, яв-

ляется ангиогенез. Экспрессия проангиогенного цитокина – интерлейкина-8 (ИЛ-8) – играет важную роль в росте и метастазировании многих типов злокачественных опухолей. Повышение экспрессии ИЛ-8 способствует васкуляризации опухоли, что может привести к усилению ее злокачественности и метастатического потенциала.

В настоящей работе исследована экспрессия гена ИЛ-8 в опухолевых (опыт) и прилежащим к ним неопухолевых тканях (контроль) у 20-ти прооперированных женщин, которым был поставлен диагноз рак шейки матки. Из них, 12 пациенток не получили лечение до операции, а 8 женщин подвергались химиотерапии в сочетании с ридостином или лучевой терапией. В работе использовался метод полуквантитативной ОТ-ПЦР (обработанной

транскрипции – полимеразной цепной реакции). В качестве внутреннего стандарта была измерена экспрессия гена «домашнего хозяйства» β -актина. Данные ОТ-ПЦР анализа были денситометрированы, обработаны с помощью программы «Total Lab» и представлены как соотношение уровня экспрессии ИЛ-8 к уровню β -актина в условных единицах. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы STATISTICA.

Показано, что уровень мРНК ИЛ-8 в нетрансформированных тканях шейки матки всех пациенток, вне зависимости от проведения курсов химиотерапии, составлял $0,05 \pm 0,015$. У 10-ти пациенток, не подвергавшихся химиотерапии, в образцах опухолей шейки матки наблюдалось значительное увеличение этого показателя, до $0,6 \pm$

$0,15$. Однако у 2-х пациенток, из исследованных 20-ти, усиления экспрессии ИЛ-8 в образцах опухолей, по сравнению с нормальной тканью, зарегистрировано не было ($0,07 \pm 0,017$). Этот факт может свидетельствовать о микрогетерогенности опухоли и необходимости дальнейшего поиска молекулярных маркеров канцерогенеза шейки матки. После проведения курсов химиотерапии в сочетании с ридостином или лучевой терапией, у восьми пациенток наблюдалось снижение уровня экспрессии ИЛ-8 до $0,36 \pm 0,11$, что коррелировало с благоприятным прогнозом для этих больных.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о возможности использования ИЛ-8, как молекулярного маркера для прогноза и развития рака шейки матки.

КАНДАКОВА Е.Ю., ВАЖЕНИН А.В., ВАСИЛЬЕВА Т.А.,
КВЕЛАДЗЕ В.В., ЧЕРНОВА Л.Ф.

*Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология»
Южно-Уральского Научного центра РАМН,
Челябинский областной онкологический диспансер,
Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования,
Челябинская государственная медицинская академия,
г. Челябинск*

ИНДУКЦИОННАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ КАК КОМПОНЕНТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАПУЩЕННЫХ ФОРМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ, ЭНДОМЕТРИЯ, ВУЛЬВЫ, ВЛАГАЛИЩА У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Местно-распространенный рак шейки матки остается серьезной социальной угрозой и основной причиной летального исхода среди женского населения после рака молочной железы. Основная проблема онкологической помощи женщинам с заболеваниями раком шейки матки, эндометрия, влагалища, вульвы заключается в том, что большинство больных поступают в запущенных стадиях процесса, и возможности проведения адекватной противоопухолевой терапии весьма ограничены.

Высокий процент местно-распространенного опухолевого процесса к моменту лечения обуславливает необходимость поиска новых подходов к терапии таких больных, заставляет искать пути выведения больных из неоперабельного состояния к операбельному, рационально используя все возможные компоненты противоопухолевого воздействия, в том числе, существенным повышением роли системной лекарственной терапии.

В 1998 году в Челябинском областном онкологическом диспансере разработан и успешно рекомендовал себя метод комбинированного и

комплексного лечения, с применением на первом этапе индукционной полихимиотерапии в лечении запущенных форм рака шейки матки. В 1999 году метод апробирован при лечении рака эндометрия, вульвы и влагалища. С каждым годом, учитывая преимущественность данной лечебной программы, число больных, получивших химиолучевое лечение, увеличивается: в 1998 г. по всем вышеуказанным локализациям – 5 % больных, в 1999 г. – 21 %, в 2000 г. – 25 %, в 2001 г. – 37 %, в 2002 г. – 59 % больных.

На сегодняшний день в исследование включены 123 больных с запущенными формами рака шейки матки, 10 больных раком эндометрия (из них, 8 больных с IV-й стадией заболевания), 11 больных раком вульвы (две больные с IV-й стадией), 6 больных раком влагалища. Более 40 % больных находятся в возрастной категории до 40 лет.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ IIIA, IIIB-IV СТАДИИ

Всем больным проводятся 2 курса полихимиотерапии по схемам FP + ломустин, FAP, FP с



перерывом 3-5 недель, в зависимости от режима ПХТ. Через 10-14 дней мы реализуем 1-й этап лучевого лечения: дистанционную гамма-терапию до СОД 30 Гр. В последующем, тем больным, у которых регресс первичной опухоли после 2-х курсов ПХТ составил более 80 %, мы выполняем оперативное лечение в объеме операции Вертгейма, с последующей послеоперационной лучевой терапией. Больным, у которых резорбция первичной опухоли после 2 курсов ПХТ и первого этапа лучевой терапии составляет менее 80 %, после 10 дневного перерыва, мы проводим второй этап: радикальную сочетанную лучевую терапию в ее традиционном варианте.

Из 125 больных хирургическое лечение проведено 27 пациенткам (22 %). У 7 больных из этой группы в послеоперационном материале отмечена полная морфологическая регрессия. В 6 % случаев (7 больных) отмечено прогрессирование в процессе ПХТ. В 7 % случаев (9 больных) зафиксирована неизлеченность, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 20 %. Анализ материалов данного исследования продемонстрировал отчетливое увеличение продолжительности жизни больных с РШМ, по сравнению с группой контроля, прослеженной в течение 48 месяцев после химиолучевого лечения: двухлетняя безрецидивная выживаемость больных достигла 85 % против 52 % в группе контроля; трехлетняя — 79 % против 49 %, пятилетняя — 64 %.

РАК ЭНДОМЕТРИЯ III-IV СТАДИИ

Три курса ПХТ по схеме САР с интервалом 3 недели на фоне гормонотерапии (по данной методике пролечено 10 больных). В последующем, всем им была выполнена расширенная экстирпация матки с придатками, учитывая полную регрессию первичной опухоли и отдаленных метастазов (в надключичные лимфатические узлы — у 2-х больных, в парааортальные — у одной боль-

ной). В плане комплексного лечения, всем больным была продолжена сочетанная лучевая послеоперационная гамма-терапия до результирующей дозы на точку В 50 Гр, на фоне гормонотерапии. До настоящего времени живы 7 больных из 10.

РАК ВУЛЬВЫ III-IV СТАДИИ

Один-три курса ПХТ по схеме FP + ломустин, САР. Только у 3-х больных из 11 пациентов не удалось выполнить в последующем радикальную вульвэктомию. В последующем были оперированы 8 больных, регресс первичной опухоли у которых составил более 40-70 %. Им выполнена вульвэктомию с резекцией влагалища, пластикой, операцией Дюкена. Эти больные живы до сегодняшнего дня.

РАК ВЛАГАЛИЩА IIIA-B СТАДИИ

Два курса ПХТ с интервалом 3-5 недель, в зависимости от режима ПХТ. Через 10 дней проводится традиционная лучевая терапия по расщепленному курсу. Методика внутриполостной лучевой терапии зависит от локализации первичной опухоли. Все больные прослежены более года после окончания лечения.

И, что особенно ценно, данная методика, несмотря на ежегодное увеличение первичных больных, позволила нам сократить в 5 раз количество пациенток, получающих паллиативное лечение: в 1998 г. — 9,5 % больных, в 2000 г. — 4 %, в 2002 г. — 2 % больных. Таким образом, больные, госпитализированные с выраженными симптомами, крайне ухудшающими показатели качества жизни, имевшие, в силу объективных причин, определенные ограничения для реализации стандартных методов лечения, после проведения индукционной полихимиотерапии с последующей лучевой терапией или хирургического лечения, вновь смогли вернуться к нормальному ритму жизни.

КОЛОМИЕЦ Л.А., ЧУРУКСАЕВА О.Н., УРАЗОВА Л.Н., СЕВОСТЬЯНОВА Н.В.
 ГУ Научно-исследовательский институт онкологии Томского Научного центра СО РАМН,
 г. Томск

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ КЛЕТОК У ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ (HPV) ИНФЕКЦИЕЙ

Аналитический обзор публикаций по проблеме этиопатогенеза рака шейки матки свидетельствует о важной роли в данном процессе экзогенных факторов, в час-

тности, генитальной папилломавирусной инфекции (HPV). Данная инфекция имеет особенности, отличающие ее от многих других, передающихся половым путем, поскольку эти

вирусы опухолеродны, т.е. способны вызывать доброкачественные, а некоторые типы — злокачественные опухоли. Молекулярно-генетические методы исследования позволили выявить, что риск злокачественного перерождения связан с HPV 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 типов, причем перечень этот расширяется за счет уточнения строения ДНК вируса и появления новых типов промежуточного риска. Вирусами низкого риска остаются HPV 6, 11, 42, 43, 44. Отмечено, что HPV 16 наиболее часто встречается в ткани плоскоклеточного рака шейки матки, а HPV 18 — железистого [1].

Длительный период инфекции, развитие рака лишь у небольшого числа инфицированных, моноклональность опухолей дают основание предполагать, что инфекция вирусом является необходимым, но не достаточным условием в развитии злокачественных новообразований. Т.е., существуют дополнительные факторы, в т.ч. и генетические, задействованные в процессе трансформации нормальных клеток. Таким образом, для раннего выявления РШМ существенное значение имеет не только непосредственная диагностика HPV-инфекции, но и регистрация тех морфологических изменений, которые происходят в нормальных клетках эндоцервикса под влиянием онкогенных типов HPV.

Было показано, что HPV-инфекция вызывает значительное снижение количества нормальных эпителиальных клеток (19 %, при норме 85,7 %). Одним из выраженных цитологических признаков вирусной инфекции является наличие клеток с атипичными ядрами. У вируснегативных больных раком шейки матки клетки с атипичными ядрами составляли 18,5 %, у позитивных — 20,2 %, что достоверно превышает соответствующие показатели в контрольной группе (7,3 % и 8,2 %, соответственно, $p < 0,01$). У больных с дисплазиями прослежена аналогичная тенденция.

Отмечено достоверное увеличение числа двуядерных клеток у больных РШМ (при HPV-инфекции — 12,9 %, при отсутствии инфицирования — 11,2 %), в сравнении с контрольной группой (1,8 % и 2,1 %, соответственно).

При анализе форм патологии ядра в эпителиальных клетках, обнаружены вакуолизация ядер и цитоплазмы, деструкция ядра. Число клеток с вакуолизацией ядра в группе здоровых вирусоносителей составляет $1,2 \pm 0,1$ %, однако, при отсутствии вируса таких клеток не обнаружено. При диспластических изменениях, как при наличии HPV-информации в ДНК клеток, так и при ее отсутствии, вакуолизация ядра достоверно превышала контрольные показатели. В HPV-негативных образцах обнаруживалось 25 ±

1,2 % клеток с вакуолизацией ядра, в HPV-позитивных — $33,6 \pm 0,8$ %. Аналогичные изменения были установлены и в группах больных раком шейки матки. Число клеток с деструкцией ядра у больных раком шейки матки составило 33,3 % и 37,9 %, при дисплазиях этот показатель также был увеличен до 20,6 % и 25 %, в сравнении со здоровой группой — 10,2 % при обнаружении геномных последовательностей вируса в ДНК клеток. Следует отметить, что в случаях, где не было выявлено инфицированности HPV, деструктивных процессов в ядре клеток не отмечено.

Известно, что папилломавирусы относятся к семейству Papovaviridae. Геном представляет собой двунитевую циркулярную ДНК, и размножение происходит в ядре клеток хозяина. Вирус папилломы человека, как и многие ДНК-содержащие вирусы (простого герпеса, Эпштейн-Барра и др.), является биологическим агентом, способным видоизменять рост, дифференцировку и морфологию клеток. Проникая в клетку, вирус вызывает изменения ее структурной, биохимической и генетической организации, вносит в клетку чужеродную генетическую информацию. Образование двуядерных и многоядерных клеток является характерной особенностью проявления цитодеструктивного действия вируса. В основе образования двуядерных клеток обычно лежит механизм слияния плазматических мембран двух клеток, ряд вирусов содержит ферменты, способные лизировать клеточные оболочки [2].

Чрезвычайно характерным для многих ДНК-содержащих вирусов является формирование внутриядерных и цитоплазматических включений, вакуолей. Нашими исследованиями было установлено увеличение числа эпителиальных клеток с вакуолизацией ядра и цитоплазмы. Максимального значения, в сравнении с контролем, данный показатель достигал в клетках онкологических больных, инфицированных папилломавирусами. Возможно, в основе механизма образования вакуолизированных клеток лежат процессы нарушения водного и энергетического обмена клеток. Динамика формирования включений, их форма, величина, содержание в них нуклеиновых кислот и белков имеет большое диагностическое значение, так как различается у вирусов разных групп. В цитоплазме клеток накапливаются оксифильные массы, содержащие вирусный белок и РНК, многочисленные вирусные частицы, образующие вакуоли. Также нами были выявлены клетки с деструкцией ядра. В ядрах клеток развивается пульверизация хромосом, кариолизис, кариорексис, пикноз, ядра перемещаются к периферии. При цитопатогенном действии вирусов деструкция клетки,



прямо или косвенно, связана с проникновением и функционированием в ней генома вируса. Развивающиеся вследствие этого изменения морфологии клетки могут быть результатом действия одного или нескольких факторов: угнетения синтеза клеточных ДНК, РНК и белков [3].

Таким образом, изучение морфологических изменений, происходящих в клетках эндоцервикса под воздействием папилломавирусов, показало, что они имеют типичный для любой вирусной инфекции характер и не несут каких-либо специфических признаков. Удельный вес патологии клеток в группах больных достоверно превышал таковой у здоровых лиц, однако различия между HPV-негативными и

позитивными пробами были статистически незначимы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Выявление ДНК вируса папилломы человека в шейке матки и гортани методом гибридизации in situ /Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Маныкин А.А. и др. //Рос. онк. журн. – 1999. – № 5 – С. 25-28.
2. Villa, L.L. Human papillomaviruses and cervical cancer /Villa L.L. //Adv. Cancer Res. – 1997. – Vol. 71. – P. 321-341.
3. Use of the same archival papanicolaou smears for detection of human papillomavirus by cytology and polymerase chain reaction /McDonald R.L, Rose B.R, Gibbins J., Baird P.J. //Diagn. Mol. Path. – 1999. – Vol. 8(1). – P. 20-25.

КОЛОМИЕЦ Л.А., ЧУРУКСАЕВА О.Н.

ГУ Научно-исследовательский институт онкологии Томского Научного центра СО РАМН, г. Томск

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

С января 2003 г. в отделении гинекологии проводится химиолучевое лечение запущенных стадий рака шейки матки. В настоящее время по данной схеме пролечено 15 больных раком шейки матки IIВ-IVВ стадий, из них: 11 первичных больных, 4 пациентки ранее подвергались традиционной сочетанной лучевой терапии, в том числе две пациентки – с первично-резистентным течением. Возраст больных был от 31 года до 67 лет, средний возраст составил $53 \pm 2,4$ года. Всего проведено 35 курсов химиотерапии (в среднем, 2-3 курса). Программа лечения включала три курса полихимиотерапии, с последующей сочетанной лучевой терапией по радикальной программе (в т. А в СОД 95-100 Гр, в т. В в СОД 65-70 Гр) у первичных больных. У больных с рецидивом заболевания, после проведенных трех курсов химиотерапии, вопрос о дозах лучевой терапии решался в индивидуальном порядке.

У всех больных, наряду с клинической эффективностью паллиативной химиолучевой терапии, оценивалось качество жизни. Оценка качества жизни проводилась по анкетам-опросникам Европейской программы для исследования и лечения рака, по специальному модулю онкогинекологии – EORTC QLQ-OV-28.

Выявлено, что до начала лечения у пациенток преобладали жалобы, характерные для запущен-

ных стадий рака шейки матки: болевой синдром различной степени тяжести, кишечная дискинезия, частые и болезненные мочеиспускания, слабость. Из психо-эмоциональных расстройств отмечались раздражительность, подавленное состояние, беспокойство, напряженность (данные жалобы больные расценивали как существенные и очень существенные). Все больные до начала лечения указывали на отсутствие интереса к сексуальным отношениям. У всех пациенток выявлено значительное снижение социальной функции.

Спустя 3 месяца после лечения, у 87% пациенток наблюдалось улучшение показателей общего здоровья, физического и социального функционирования (исчезновение или существенное уменьшение болевого синдрома, нормализация сна, отсутствие дизурических расстройств и нормализация деятельности желудочно-кишечного тракта). Улучшение психо-эмоционального фона свидетельствовало о психологической компенсации пациенток.

Таким образом, результаты предварительного исследования показали, что контроль симптомов и улучшение качества жизни являются важнейшими задачами паллиативной помощи. Применение химиолучевого лечения у больных местно-распространенными формами рака шейки матки позволяет улучшить качество жизни такого контингента больных, что оценено самими больными и является надежным показателем их общего состояния.

КАРНАУХ П.А., ВАЖЕНИН А.В., ВАСИЛЬЕВА Т.А.,
БЕХТЕРЕВА С.А., КВЕЛАДЗЕ В.В.

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология»

Южно-Уральского Научного центра РАМН,

Челябинский областной онкологический диспансер,

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования,

Челябинская государственная медицинская академия,

г. Челябинск

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТЕРМОТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ЧЕЛЯБИНСКОГО ОБЛАСТНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

По данным различных авторов, термотерапия (ТТ) улучшает показатели 5-летней выживаемости в 2-2,5 раза (Осинский С.П., 2001; Falk M.K., 2001).

С 2002 года начато применение ТТ у больных раком шейки матки (13 больных). При лечении больных раком шейки матки (РШМ), ТТ выполняет роль модификатора лучевой или химиотерапии, что позволяет добиться полного излечения больных.

Локальная радиочастотная ТТ проводилась на аппарате «Радиотерм-Ч», разработанном в НИИТ-высокочастотные комплексы. Аппарат оказывает локальное термальное воздействие в радиочастотном диапазоне 40,46 МГц, максимальная мощность 40 Вт.

Опыт составляют 11 больных аденокарциномой шейки матки, как прогностически более неблагоприятной опухоли, и 2 больных мелкоклеточным и плоскоклеточным раком шейки матки (всего 13 больных).

Все больные, пролеченные в Челябинском областном онкологическом диспансере по поводу местно-распространенного рака шейки матки, были условно разделены нами на 3 группы.

В 1-ю группу вошли больные аденокарциномой ШМ до 60 лет, получавшие химиолучевое лечение (6 чел.). Для этой группы больных был разработан протокол ведения, включавший 2 курса ПХТ по схеме CAP с 3-х недельным интервалом. После перерыва проводилось лучевое лечение по расщепленному курсу. На 1-м этапе проводилась ДГТ до 30 Гр, через 3 недели, на 2-м этапе, — ДГТ сочеталась с внутрисполостной гамма-терапией на аппарате «Селектрон LDR». На этом этапе присоединялась ТТ, как модификатор внутрисполостной гамма-терапии. Проводилось 5-6 сеансов в/полостной гамма-терапии и, соответственно, 5-6 сеансов ТТ продолжительностью 1 час при температуре 48-52°C, за 15-20 минут до начала внутрисполостной гамма-терапии. Ритм облучения — 1 раз в неделю.

2-ю группу составили больные аденокарциномой ШМ IIIВ стадии, не получавшие индукционной ПХТ, по возрасту или в связи с выраженной сопутствующей патологией (5 больных). Схема лечения — та же.

3-ю группу составили двое больных — мелкоклеточным и плоскоклеточным раком шейки матки IIIВ стадии, с неполной резорбцией опухоли после химиолучевого лечения. Через 1 месяц после полного курса химиолучевого лечения, на контрольном осмотре, у больных выявлена неполная резорбция опухоли (на задней губе шейки матки определялись остатки экзофитной опухоли). Диагноз подтвержден цитологически. Больным запланирован курс ПХТ по схеме 5 Fu, в первые 5 дней — по 1 г, цисплатина 100 мг на 6-й день в сочетании с ТТ в течение 1 часа, температура 50-55°C, перед ХТ. Кроме того, ТТ сочеталась с местной ХТ 5 Fu 250 мг, интратуморально, 6 сеансов через день.

Всеми больными отмечена хорошая переносимость лечения. Больные ощущали тепло внизу живота и во влагалище. Болевых ощущений не было.

Осложнений при проведении ТТ не отмечено. Реакции, в целом, не отличались от реакции при внутрисполостной гамма-терапии и имели вид пленчатого эпителиита слизистой оболочки шейки матки.

Для оценки эффекта ТТ проводилась доплерография шейки матки до и после сеанса облучения, после внутрисполостного облучения, а также через 1, 2 и 3 суток после термального воздействия. Данные доплерографии говорят об увеличении скорости кровотока после сеанса ТТ, и постепенном его снижении после сеанса и в последующие сутки после проведения лечения. Объем шейки матки оценивался по данным УЗИ шейки матки и КТ малого таза. Эти данные свидетельствуют об уменьшении объема шейки матки.

Все ближайшие результаты лечения обнадеживающие. Максимальный срок наблюдения составил 16 мес. Из 13 больных, 12 пациенток живы, признаков рецидива и метастазов нет. Одна больная из 2-й группы (без ПХТ) была выписана из отделения с диагнозом «неизлеченность процесса». ТТ не улучшила прогноз у данной больной. Все остальные больные проходят ежемесячный контроль в онкологическом диспансере в первые 3 месяца после лечения, а затем 1 раз в 2-3 месяца в течение года, с обязатель-



ным цитологическим, УЗИ и доплерографическим обследованием.

Таким образом, первый опыт ТТ рака шейки матки показал эффективность и хорошую переносимость метода, и занял прочное место в арсенале современных терапевтических средств этого

заболевания. Термотерапию можно назвать мощным адьювантом химио- и лучевого воздействия, что делает ее почти универсальным приемом, способным повысить эффективность лечения онкологических больных, ни при каких условиях не являясь канцерогенным.

КУЗНЕЦОВА И.Ю., МАГАРИЛЛ Ю.А., КОЛОМИЕЦ Л.А.

*Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово*

ОСЛОЖНЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ IIВ-IIIВ СТАДИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Рак шейки матки находится на втором месте среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов, и на четвертом в структуре онкологической заболеваемости женского населения, составляя около 12 % злокачественных опухолей у женщин и 60-80 % всех форм рака. Лучевая терапия, в качестве самостоятельного или как компонент комбинированного лечения, используется более чем у 90 % больных раком шейки матки. Если при клинически локализованных процессах (I-IIА стадии) сочетанная лучевая терапия, наряду с комбинированным лечением, является методом выбора, то для большинства больных с местно-распространенными формами заболевания (IIВ-IIIВ стадии) сочетанная лучевая терапия не только основной, но, часто, единственно возможный метод лечения.

Лучевая терапия злокачественных опухолей может привести к повреждению нормальных тканей, с развитием характерной картины местного лучевого повреждения, частота и тяжесть которой зависят, в первую очередь, от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения.

Проведена оценка частоты развития ранних и поздних лучевых повреждений у пожилых больных раком шейки матки IIВ-IIIВ стадии, получавших сочетанную лучевую терапию в Кемеровском областном клиническом онкологическом диспансере с 1993 г. по 2003 г. Основную группу составили 323 больных в возрасте старше 60 лет, контрольную — 95 больных в возрасте 40-50 лет.

В 56 % случаев радикальность лечения в основной группе ограничивалась обострением сопутствующих заболеваний или их осложнениями. У 89 % больных основной группы сочетанная лучевая терапия проведена по расщепленному курсу. У 18 человек (5,6 %) лучевая терапия была прервана на дозе 4-6 Гр, в связи с декомпенсаци-

ей сопутствующих заболеваний. В контрольной группе лишь 4 больных (4,2 %) получали лучевое лечение по расщепленной программе.

Проводили оценку частоты развития ранних (до 3 месяцев) и поздних (0,5-5 лет) лучевых повреждений. Ранние лучевые повреждения зарегистрированы у 78 % пациенток основной группы и, в большинстве случаев, они были комбинированными. Наиболее частыми были радиоэпителиит (47 % случаев) и лучевой цистит (15 % случаев). В 6 % случаев развился лучевой ректит, в 4 % — лучевой кольпит. С одинаковой частотой развивались такие осложнения, как лучевая колит и лучевая уретрит — по 5 %. Общая частота поздних лучевых осложнений составила 24 %. Большинство повреждений также были комбинированными. На долю радиоэпителиита пришлось 7 %, поздний лучевой цистит встречался в большинстве случаев — 8 %. Практически с одинаковой частотой встречались поздний лучевой колит и ректит — 3 % и 2 %, соответственно. В 2 % случаев развились свищи. В контрольной группе лучевые повреждения, как ранние, так и поздние, в большинстве случаев были комбинированными. Из ранних лучевых повреждений наиболее часто встречались радиоэпителиит — 79 % и цистит — 26 %. Лучевой кольпит отмечен в 14 % случаев, а на долю уретрита, колита и ректита пришлось 10 %, 4 % и 3 %, соответственно. При анализе поздних лучевых повреждений, в контрольной группе чаще встречались свищи — в 7 % случаев, и поздний радиоэпителиит — в 10 %. Среди остальных исследуемых поздних лучевых повреждений различий в частоте отмечено не было.

Таким образом, в большинстве случаев, при проведенном вынужденно курсе лучевой терапии по расщепленной программе у пожилых пациенток, существенного снижения ранних и поздних лучевых повреждений не отмечено.

ЛАЗАРЕВА Д.Г., КРАСИЛОВА А.А., НЕЧУНАЕВА Т.Г., ТЕРЕХОВА С.А.
*Алтайский филиал ГУ РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН,
Алтайский краевой онкологический диспансер,
г. Барнаул*

ЧАСТОТА, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ЯИЧНИКОВ

Пациенты с метастатическим поражением яичников достаточно часто встречаются в практике врача-онкогинеколога. Наиболее частым является метастазирование в яичники при злокачественных опухолях желудка, толстого кишечника. Гематогенное и лимфогенное метастазирование в яичники возможно при раке тела матки, маточных труб, шейки матки и, значительно реже, при раке легкого.

За последние пять лет, с 1999 г. по 2003 г., по данным канцер-регистра ГУЗ Алтайского краевого онкологического диспансера, было выявлено 85 больных с метастатическим поражением яичников. Из них, у 70 пациентов (82,4 %) было диагностировано опухолевое поражение органов желудочно-кишечного тракта. Классическим примером метастатического поражения яичников служат метастазы Крукенберга при раке желудка – таких больных было 45 человек (53 %). Кроме того, у 20 больных (23,5 %) основным заболеванием был рак ободочной кишки, у 4-х (4,7 %) – рак прямой кишки, у одного (1,2 %) – рак поджелудочной железы. Метастазы в яичники при первичном опухолевом очаге в теле матки, маточных трубах, шейке матки наблюдались в 7 случаях (8,2 %). При раке молочной железы метастазы в яичники были выявлены у 6 больных (7,1 %). У одной больной злокачественная лимфома метастазировала в яичники. В одном клиническом наблюдении, через 2 года 8 месяцев после оперативного лечения по поводу плоскоклеточного рака легкого, были диагностированы метастазы в яичники.

Метастазы в яичниках и первичная опухоль в желудке у подавляющего большинства больных были диагностированы одновременно. Крайне неблагоприятный прогноз у этой группы больных подтверждают данные канцер-регистра. Так, все больные с установленным более 10 месяцев назад диагнозом умерли в интервале от 1,5-2 до 8 месяцев с момента установления диагноза (32 пациента из 45 человек).

В диагностическом плане интерес представляет группа больных с метастазами в яичники при раке толстого кишечника. Из-за скрытого течения опухолей кишечника, отсутствия жалоб со стороны органов желудочно-кишечного тракта, сложностей дифференциальной диагностики, несмотря на тщательное обследование перед операцией (фиброгастродуоденоскопия, ректороманоскопия, ирригоскопия), в 12 случаях из 20-ти (60 %) диагноз злокачественной опухоли на дооперационном этапе был подтвержден цитологически при пункции брюшной полости через переднюю брюшную стенку или задний влагалищный свод, с предварительным заключением о наличии злокачественной опухоли яичников. Только ревизия органов брюшной полости во время операции и исследование послеоперационного материала позволили поставить верный диагноз.

Таким образом, сложности дифференциальной диагностики при раке яичников свойственны также и для определения вторичного их поражения, определения источника метастазирования, выработки тактики ведения больного.

ЛАЗАРЕВА Д.Г., ЛАЗАРЕВ А.Ф., ЦИВКИНА В.П., КРАСИЛОВА А.А.
*Алтайский филиал ГУ РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН,
Алтайский краевой онкологический диспансер,
г. Барнаул*

ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Злокачественные новообразования у детей и подростков относятся к редким заболеваниям и представляют серьезные трудности в диагностике и лечении.

По данным канцер-регистра Алтайского краевого онкологического диспансера, злокачественные новообразования яичников в детском и под-

ростковом возрасте (0-19 лет) за период 1994-2003 гг. наблюдались у 23 больных. В том числе, детей (0-14 лет) было 9 человек, подростков (15-19 лет) – 14 пациенток.

Среди злокачественных новообразований яичников детского возраста (до 14 лет) преобладала дисгерминома (6 больных или 66,7 %), незрелая

злокачественная тератома наблюдалась у 2-х девочек (22,2 %), у одной больной (11,3 %) – малигнизированная текома. Злокачественные новообразования у детей в 1-й стадии были выявлены у 5 больных (55,6 %), во 2-й стадии – у 3-х (33,3 %), в 3-й стадии – у одной больной (11,1 %). Запущенных случаев не наблюдалось. Всем пациентам было проведено комплексное и комбинированное радикальное лечение. Из 6 больных, получивших лечение 1 год назад и более, 1 год пережили 6 больных (100 %). Из 3-х больных, получивших лечение 3 года назад и более, пережили указанный срок трое (100 %). Из 2-х больных, перенесших лечение 5 лет назад и более, пережили 5 лет двое (100 %). Все больные этой возрастной группы живы.

Одна больная, получившая комплексное лечение дисгерминомы (1-я стадия заболевания) в возрасте 13 лет, через 7 лет родила здорового ребенка, беременность протекала нормально, сама больная жива, рецидива заболевания нет.

В группе подростков (15-19 лет) было 14 больных со злокачественными новообразованиями яичников. С аденокарциномой в этой группе наблюдалось наибольшее количество пациенток – 5 человек, что составило 35,7 %. С морфологическим диагнозом дисгерминомы было 4 больных (28,6 %), с опухолями стромы полового тяжа (андробластома, гранулезноклеточная опухоль, смешанный вариант) – трое (21,4 %). Кроме того, наблюдались одна больная со злокачественной незрелой тератомой и одна больная с

солидным раком яичников (2-я стадия заболевания). Пациентка с солидным раком была пролечена в 1957 году (в возрасте 19 лет) комбинированным методом. В настоящее время она жива, ей 63 года.

В подростковой группе было 7 больных с 1-й стадией заболевания (50 %), со 2-й стадией – 5 (35,7 %), с 3-й стадией – два (14,3 %). Запущенных случаев не наблюдалось. Все больные были пролечены радикально комбинированным либо комплексным методом. В группе подростков на момент исследования один год пережили все пациентки (100 %). Из 11 больных, перенесших лечение 3 года назад и более, пережили указанный срок 11 (100 %). Из 8 больных, перенесших лечение 5 лет назад и более, пережили 5 лет 8 пациенток. Все пациентки этой группы также живы.

Таким образом, проведенное исследование показало заметное отличие морфологической структуры опухолей яичников у детей от таковой у подростков и взрослых. У детей преобладали герминогенные опухоли (88,9 %), тогда как у подростков – злокачественные новообразования яичников, отличавшиеся значительным полиморфизмом. Аденокарциномы составили 35,7 %, дисгерминомы – 28,6 %, опухоли стромы полового тяжа – 21,4 %, другие морфологические варианты – 14,3 %. Злокачественные новообразования яичников у детей и подростков, независимо от стадии процесса, характеризуются низкой степенью агрессивности и хорошими результатами комбинированного и комплексного лечения.

ЛАЗАРЕВА Д.Г., ЛАЗАРЕВ А.Ф., ЦИВКИНА В.П., ЛАЗАРЕВ С.А.
*Алтайский филиал ГУ РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН,
 Алтайский краевой онкологический диспансер,
 г. Барнаул*

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ С ПОРАЖЕНИЕМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ

По данным канцер-регистра Алтайского краевого онкологического диспансера, за период с 1983 г. по 2003 г., первично-множественные опухоли с вовлечением яичников и молочной железы наблюдались у 19 пациенток. В 15 случаях опухоль в молочной железе развилась первой, в 2-х – второй (с интервалом более 1 года), еще в 2-х случаях злокачественные новообразования были выявлены синхронно. При анализе группы больных, у которых опухоль в молочной железе развилась первой, оказалось, что временной интервал между двумя опухолями у большинства пациенток составил от

5 до 20 лет (12 больных – 80 %). В этой группе возникшая первой опухоль молочной железы была диагностирована в возрасте 30-39 лет – у 3 больных (20 %), в 40-49 лет – у 9 больных (60 %), в 50-59 лет – у 2 больных (13,3 %). Одна пациентка была в возрасте старше 70 лет. В то же время опухоль яичников у этих же больных развилась в возрасте 40-49 лет – у 4 пациенток (26,7 %), в 50-59 лет – у 6 (40 %), в 60-69 лет – у 4 (26,7 %), старше 70 лет – у одной.

При анализе выживаемости в этой группе выяснилось, что после лечения опухоли молочной железы, которая возникла первой, 5 лет и более

пережили 14 больных (93,3 %). После установления диагноза опухоли яичников у этих больных оказалось, что из 14 пациенток, перенесших лечение 1 год назад и более, этот срок пережили 12 пациенток (85,7 %). Из 11 больных, перенесших лечение новообразования яичников 3 года назад и более, 3 года пережили 6 пациенток (54,6 %). Из 5 больных, перенесших лечение 5 лет назад и более, 5 лет пережили 3 пациентки.

Несмотря на небольшое количество наблюдений в двух группах (по 2 случая в каждой), когда опухоль в молочной железе развилась второй, либо была диагностирована синхронно, можно отметить несколько особенностей. Во всех 4-х случаях пациентки входили в возрастную группу 60-65 лет. Интервал между возникновением опухолей в яичниках и в молочной железе (вто-

рая локализация) в двух исследуемых случаях составил, в среднем, 1 год 9 месяцев. Все 4 пациентки погибли от генерализации процесса в течение 1 года после установления диагноза синхронных новообразований или диагноза рака молочной железы.

Таким образом, первично-множественные опухоли с вовлечением яичников и молочной железы имеют менее агрессивное течение и более благоприятный прогноз в варианте, когда первой локализацией является опухоль в молочной железе. При выявлении опухоли яичников, осмотр и, при необходимости, маммографию, ультразвуковое обследование, пункцию подозрительных образований молочной железы, целесообразно включать в алгоритм обследования больных с новообразованиями яичников.

ЛЕБЕДЕВА В.А., КУЛЕШОВ В.М., САФРОНОВ И.Д.,
ТРУНОВ А.Н., ПУШКАРЕВ С.В.

*Новосибирская государственная медицинская академия,
г. Новосибирск*

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Современные представления о сущности малигнизации и деструктивно-дегенеративных повреждений при канцерогенезе базируются на понятии о ведущей роли изменения функционально-структурного состояния клеточных мембран. Причем, значимое место в этих патологических процессах отводится реакциям перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Нами проведены исследования по изучению активности процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной системы крови, а также патогенетических особенностей развития аутоиммунных реакций, как одного из эндогенных факторов риска формирования деструктивных и дегенеративных изменений в организме при злокачественном росте. Действительно, при анализе состояния реакций ПОЛ у больных раком яичников III-IV стадии было обнаружено, что содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови ($4,39 \pm 0,185$ нмоль/мл) достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе практически здоровых женщин ($3,22 \pm 0,093$ нмоль/мл). Высокий уровень МДА в сыворотке крови отмечался у 73,2 % больных раком яичников III-IV стадии.

При оценке состояния антиоксидантной системы было установлено, что у больных раком яичников III-IV стадии отмечается снижение в крови содержания β -каротина на 23,8 %, ретинола на 27,4 % и α -токоферола на 25,5 %, по сравнению с показателями в группе практически здо-

ровых женщин. При проведении сравнительного анализа, с учетом принципов Международной классификации питания, было обнаружено, что суммарная величина гиповитаминозных состояний в обследуемых группах (содержание ретинола менее 40 мкг% и токоферола менее 0,7 мг%) варьирует от 27-41 % у больных раком яичников III-IV стадии, до 9-16 % у здоровых лиц.

В процессе изучения состояния следующего звена антиоксидантной системы (хеллаторов ионов металлов переменной валентности) было выявлено, что уровень активности церулоплазмينا в сыворотке крови у больных раком яичников на 23,3 % ниже, а лактоферрина на 94,4 % выше, чем в контрольной группе. При расчете соотношения лактоферрин/церулоплазмин было обнаружено, что данная величина в 2,5 раза больше у больных ($p < 0,05$), чем в группе практически здоровых женщин. Это, в свою очередь, может косвенно свидетельствовать о высоком уровне ионов Fe^{++} , обладающих выраженным прооксидантным потенциалом. Корреляционная связь между содержанием лактоферрина и церулоплазмينا в крови у больных раком яичников III-IV стадии имеет достоверный отрицательный характер ($r = - 0,521$, $p < 0,05$).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что одним из механизмов патогенеза рака яичников III-IV стадии является окислительный стресс, характеризующийся рез-



ким увеличением в крови продуктов ПОЛ и истощением антиоксидантной защиты и, в первую

очередь, компонентов жирорастворимого звена (β -каротин, ретинол, α -токоферол).

МАГАРИЛЛ Ю.А., МИРОНОВ С.Б., ФИВКОВ О.А.
*Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово*

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КИСТОЗНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

В начале третьего тысячелетия рак яичников остается одним из самых тяжелых онкогинекологических заболеваний. Заболеваемость и смертность от рака яичников в разных странах мира имеет тенденцию к росту. Россия не является исключением, за последние 10 лет показатель заболеваемости увеличился на 8,5 %, в Кузбассе — на 12 %.

Поскольку для рака яичников характерны агрессивный рост и малосимптомное течение, заболевание быстро приобретает генерализованный характер и диагностируется, как правило, на поздних стадиях. Так как от стадии и распространенности процесса зависят тактика лечения, объем оперативного вмешательства, то вопрос ранней и достоверной диагностики рака яичников до настоящего времени является актуальным.

На дооперационном этапе возрастает роль методов визуализации, в первую очередь, ультразвукового, как неинвазивного, не оказывающего побочных влияний на организм пациенток при неоднократном применении, имеющего приоритет в правильном определении степени распространенности опухолевого процесса и влияющего на выбор тактики лечения.

Сложность ультразвуковой диагностики и, особенно, дифференциальной диагностики рака яичников, помимо вышеперечисленных причин, состоит в том, что в проекции придатков матки встречается большое количество образований, сходных по ультразвуковой картине со злокачественными новообразованиями яичников. Поэтому, при неправильной интерпретации результатов ультразвукового исследования, возникают два взаимоположных негативных явления: неоправданное хирургическое удаление функциональных кист яичников и, часто запоздалое, лечение злокачественных новообразований.

В отделе лучевой диагностики Кемеровского областного клинического онкологического диспансера за 2003 г. ультразвуковое исследование проведено 87 женщинам с объемными образованиями в проекции придатков матки.

Все пациентки направлены после осмотра гинеколога в поликлинике диспансера, в результа-

те которого было заподозрено наличие опухолевых образований в проекции придатков матки.

Возраст пациенток составлял от 18 до 74 лет. Размеры образований — от 40 мм до 150 мм.

Пятьдесят девять пациенток (67,8 %) были направлены онкогинекологом после предыдущего обследования УЗИ в других ЛПУ, с целью уточнения диагноза.

Всем больным выполняли сначала трансабдоминальное исследование органов малого таза при наполненном мочевом пузыре, затем — трансвагинальное исследование после опорожнения мочевого пузыря. Обследование проводили на ультразвуковом аппарате Acuson 128XP4 в режиме серой шкалы, с использованием цветного доплеровского картирования.

Для дифференциальной диагностики использовали критерии: возраст пациентки, клиническая картина (жалобы, анамнез заболевания, нарушение менструальной функции, данные бимануального обследования, эффект от консервативного лечения, данные динамического наблюдения); ультразвуковая картина (сторона поражения, размер и форма образований, наличие капсулы и перегородок, внутреннее строение солидного и кистозного компонентов, наличие кровотока в различных структурах образования, состояние эндометрия).

В 14 случаях (16,1 %) диагностированы функциональные кисты яичников (фолликулярные кисты, кисты желтого тела), которые самопроизвольно исчезли в течение 1-3 менструальных циклов.

У 10 пациенток (11,5 %) выявлены тубоовариальные образования воспалительного генеза (сальпингоофориты, хронический гидросальпингс, хронический аднексит), которые в динамике уменьшались, изменяли структуру, а в некоторых случаях исчезали на фоне проводимой противовоспалительной терапии.

В 8 случаях (9,2 %) выявлена фибромиома тела матки с субсерозным расположением узлов в области углов и ребер матки, либо с интралигментарным расположением миоматозных узлов.

В 2-х случаях (2,3 %) диагностированы текалютеиновые кисты на фоне пузырного заноса, которые спонтанно исчезли после ликвидации основного заболевания.

В остальных 53 случаях (60,9 %) установлен диагноз опухолевых образований яичников. При оперативном лечении данных пациентов были установлены следующие формы опухолей: папиллярная цистаденома (10 случаев или 18,9 %), папиллярная цистаденокарцинома (22 больных или 41,5 %), зрелая тератома (5 пациенток или 9,4 %), рак яичников (12 пациенток или 22,6 %), пограничная опухоль (4 больных или 7,6 %).

Таким образом, существует тенденция к гипердиагностике злокачественных образований яичников врачами УЗИ (до 39 %, согласно нашим ис-

следованиям). Однако, несмотря на схожую ультразвуковую картину различных образований в области придатков матки, при динамическом наблюдении, сопоставляя анамнестические данные, клиническую картину, данные бимануального исследования, результаты ультразвукового исследования, в большинстве случаев удается поставить правильный диагноз. Это позволяет начать лечение злокачественных новообразований яичников на ранних стадиях и избежать ненужных оперативных вмешательств при воспалительных изменениях и функциональных кистах яичников.

МАЛИКОВА Л.В., ЛАЗАРЕВ А.Ф., НЕЧУНАЕВА Т.Г.
 Алтайский филиал ГУ РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН,
 Алтайский краевой онкологический диспансер,
 г. Барнаул

ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ И ИХ КОМПЛЕКСОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в настоящее время определяется взаимодействием экзогенных (внешней средой, не менее 90 % случаев заболеваний) и эндогенных факторов с внутренней средой организма, уязвимой к действию внешних воздействий.

Для определения участия факторов, связанных с возникновением и развитием рака эндометрия (РЭ) было опрошено по специальной анкете 130 человек с диагнозом «Рак эндометрия», подтвержденным гистологически, и 100 человек контрольной группы.

В этиологии РЭ большую роль играет нарушение гормонального баланса. Это проявляется отклонением массы тела больных. Избыток массы тела (II-я стадия ожирения) у больных встречался чаще (36,9 % случаев), чем у лиц контрольной группы – 20,2 % ($p < 0,05$).

Анализ собственного материала относительно группы крови не выявил достоверных различий, но среди больных чаще встречались лица с группами крови II(A) – 39,2 %, в контрольной группе – 35,4 %; по Rh-фактору различий не получено.

Исследовался фактор национальной принадлежности, достоверных различий не получено. Это, видимо, связано с тем, что в крае проживает в основном русское население – 93 % больных и 91 % лиц контроля.

Многими авторами (Шупляков Б.Я., 1995; Писарева Л.Ф., 1997) изучено влияние миграционной подвижности на состояние здоровья человека, в частности на онкологическую заболеваемость, особенно гормонозависимыми опу-

холями, что обусловлено нарушением процессов адаптации. Нами изучено количество переездов исследуемых, возраст при первом переезде. Выявлено, что достоверно большее количество больных РЭ первый раз переехало в возрасте 15-17 лет – 22 % больных против 9 % здоровых.

Обнаружено достоверное различие в частоте встречаемости гормонозависимых опухолей, кровные родственники больных РЭ страдали ими чаще (53,1 %), чем в контрольной группе (9,6 %) ($p < 0,05$).

Проведенный анализ пищевого рациона в двух исследуемых группах показал, что большее число больных (41,5 %), по сравнению с контролем (8,2 %), питались преимущественно мясной пищей.

Отмечены достоверные различия в употреблении водопроводной воды: у больных РЭ – 66,2 %, в контрольной группе – 45,5 % ($p < 0,05$).

Таблица
Перенесенные заболевания (в %)

Заболевания	Больные	Контроль	P
<i>Лор органов</i>			
Хронический тонзиллит	17,5	2,7	< 0,05
Герпес-вирусная инфекция	26,9	9,1	< 0,05
<i>Бронхолегочной системы</i>			
Хронический бронхит	53,1	35,4	< 0,05
<i>Сердечно-сосудистой системы</i>			
Гипертоническая болезнь (ГБ)	51,5	23,2	< 0,05
ГБ + варикозная болезнь (ВБ)	26,0	5,1	< 0,05
<i>Желудочно-кишечного тракта</i>			
ЖКБ, хронический холецистит	54,6	35,3	< 0,05
Хронический колит	39,2	26,3	< 0,05
<i>Эндокринной системы</i>			
Сахарный диабет - II тип	65,9	-	< 0,05



Достоверные различия отмечены так же в образе жизни: малоподвижный образ жизни у больных составил 61,5 %, у здоровых — 18,2 % ($p < 0,05$).

Большое количество больных (36,9 %) отметили психологические переживания, связанные со смертью близких родственников, здоровые лица — 15,2 % ($p < 0,05$), а также неудовлетворительные семейные отношения и психологические нагрузки на работе: у больных — 44,6 %, у здоровых — 37,3 %.

При изучении сопутствующей патологии, среди больных были получены следующие результаты (табл.).

Вышеприведенные данные позволяют говорить, что в этиологии РЭ играет роль взаимодействие эндогенных и экзогенных факторов.

На фоне гиперэстрогении организм становится более восприимчивым к действию внешних факторов и, возможно, создаются условия к переходу в злокачественный процесс.

МИХАЙЛОВА Н.А., ДОЛГИХ В.Т.

*Омская государственная медицинская академия,
Омский областной онкологический диспансер,
г. Омск*

РОЛЬ КОФАКТОРОВ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ПРИРОДЫ В РАЗВИТИИ ПРЕДРАКА И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Признаки ранних предраковых изменений выявляются у 15-50 % женщин при положительных тестах на папилломавирус. Канцерогенными факторами, поддерживающими активность папилломавирусов и инициирующими развитие рака шейки матки, могут выступать хламидии, уреаплазмы, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 2-го типа. Наличие одной или нескольких инфекций, передающихся половым путем, ускоряет развитие цервикальной эпителиальной неоплазии шейки матки и является фактором риска инвазивного цервикального рака.

Цель исследования — определить потенциальный вклад кофакторов бактериальной и вирусной природы в развитие предрака и рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанализированы результаты обследования 67 женщин в возрасте 18-45 лет с патологическими изменениями шейки матки. Больные разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 47 пациенток с морфологически подтвержденной интраэпителиальной цервикальной неоплазией шейки матки (СIN) I-III степени. Во 2-ю группу вошли 20 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом преинвазивного и инвазивного рака шейки матки. Всем пациенткам проведено скрининговое ДНК-тестирование методом полимеразной цепной реакции, с целью выявления в материале из цервикального канала хламидий, уреаплазм, цитомегаловируса, вируса простого герпеса 2-го типа, папилломавирусов высокоонкогенных типов, цитологическое и гистологическое исследование биоптата шейки матки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех обследованных в исследуемом материале выявлено присутствие специфического инфекционного агента. В обеих группах папилломавирусы как моноинфекция не встречались, а контаминировали с другими инфектами. Микст-инфекция, как при предраке, так и при раке шейки матки, доминировала над моноинфекцией и составила у больных 63,8 % и 100 % случаев, соответственно, причем бактериально-вирусные ассоциации преобладали над вирусными. Характерным для обеих групп было сочетание 2-3 инфектов. Среди больных раком шейки матки в 15 % случаев выявлено 4 инфекта. Предопухолевые изменения шейки матки в 51,3 % случаев выявлены среди пациенток, неинфицированных высокоонкогенными типами. Моноинфекция была причиной цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки в 36,1 % случаев. Наиболее распространенной была уреаплазменная инфекция, она преобладала над хламидийной инфекцией в 5,2 раз. Частота встречаемости вируса простого герпеса 2-го типа в 1,8 раза превышала частоту встречаемости цитомегаловируса, при этом в 16,4 % случаев обнаружена их ассоциация. Из высокоонкогенных типов папилломавируса, у больных предраком шейки матки доминировал 16-й тип, у больных раком шейки матки — 18-й тип. У больных раком шейки матки сочетание двух высокоонкогенных типов с другими инфектами выявлено в 55 % случаев, трех — в 15 % случаев.

Таким образом, у пациенток, инфицированных высокоонкогенными типами папилломавируса, кофакторы бактериальной и вирусной природы оказывают существенное влияние на трансформацию патологических изменений шейки матки в рак. Полученные данные свидетельствуют о целе-

сообразности широкомасштабной ПЦР-диагностики, что позволит определять группы риска по развитию опухолевых состояний шейки матки у жен-

щин репродуктивного возраста, и будет способствовать их ранней диагностике и снижению летальности от цервикальных карцином.

МИХАЙЛОВА Н.А., ДОЛГИХ В.Т., БУТОВА Е.А.

*Омская государственная медицинская академия,
Омский областной онкологический диспансер,
г. Омск*

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА У ПАЦИЕНТОК С ПРЕДРАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Влагалищные дисбиозы могут отягчать как течение многих инфекций, так и цервикальную патологию.

Цель исследования — изучить состав вагинальной микрофлоры при цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки различной степени тяжести (CIN I-III).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 47 пациенток в возрасте 19-45 лет с предраковыми изменениями шейки матки. Для диагностики CIN использовались кольпоскопический, цитологический и гистологический методы. Для оценки микроэкологии влагалища выполнялись посев отделяемого вагины и бактериоскопия вагинального мазка, окрашенного по Граму.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациенток с предраком шейки матки были выявлены нарушения микроэкологии влагалища: вагинальный кандидоз, неспецифический вагинит. Неспецифический вагинит в 36,1 % наблюдений (17 женщин) был обусловлен колонизацией вагинального биотопа высокими концентрациями кишечной палочки, энтерококка и стрептококка группы В (6 IgKOE) при отсутствии лактофлоры. По данным микроскопии, в этих случа-

ях была отмечена выраженная лейкоцитарная реакция (более 40 лейкоцитов в поле зрения).

У 8 больных (18 % случаев) в вагинальном содержимом доминировали лактобациллы, на фоне умеренных концентраций условнопатогенной микрофлоры *Enterococcus faecalis* (4-6 IgKOE/мл), *Staphylococcus aureus* (4-6 IgKOE/мл), *Escherichia coli* (3-5 IgKOE/мл), *Enterobacter* (5 IgKOE/мл), коринебактерии (4 IgKOE/мл). В 12,7 % случаев (6 пациенток) встречались полимикробные ассоциации условнопатогенной микрофлоры (2-3 ассоцианта). По данным микроскопии, определялось более 20 лейкоцитов в поле зрения. Вагинальный кандидоз у 5 пациенток (10,6 % случаев) был обусловлен *Candida albicans*. В 34 % наблюдений (16 пациенток) состояние вагинальной микроэкологии было оценено, как вариант дисбиоза влагалища, когда доминировали морфотипы условнопатогенной микрофлоры (дифтероиды, грамположительные кокки, кишечная палочка в количестве 4-6 IgKOE/мл), сочетаясь с содержанием единичных лактобацилл (3-4 IgKOE/мл) в поле зрения.

Таким образом, у 80,7 % женщин репродуктивного возраста с предраком шейки матки выявлены нарушения микробиоценоза влагалища, связанные с пролиферацией условно патогенной микрофлоры факультативно и облигатно анаэробного происхождения, на фоне элиминации или резкого снижения содержания лактобактерий.

НЕЧУНАЕВА Т.Г., БЛЮМЕНБЕРГ А.Г., ЛАЗАРЕВ А.Ф., МАЛИКОВА Л.В.

*Алтайский филиал ГУ РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН,
Алтайский краевой онкологический диспансер,
г. Барнаул*

«СПАСИТЕЛЬНАЯ» ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

При лечении больных с прогрессированием рака яичников рекомендуется проводить, так называемую, «спасительную» химиотерапию, которая эффективна в 5-14 %

случаев и включает в себя препараты резерва: ифосфамид, гемзар, гексален, этопозид, топотекан, 5-фторурацил с лейковорином, ТиоТЭФ, а также тамоксифен.



Нами для этой цели применялись два препарата: I-я группа (26 больных) – гексален 140-160 мг/м² в сутки per os 1-14 дни, II-я группа (15 больных) – вепезид по 50-60 мг/м² (100 мг) в сутки per os 1-14 дни. Интервал между курсами – 2-3 недели.

Особенностью этих препаратов является пероральное применение обоих, что особенно удобно для проведения амбулаторной химиотерапии.

Все больные были с первично диссеминированными формами рака яичников, на первом этапе получили комбинированное лечение, к моменту прогрессирования уже получили препараты платины, антрациклины, таксаны и антифолаты, и имели все признаки прогрессирования заболевания.

К началу лечения у большей части больных были выражены интоксикация, асцит и множественная опухолевая диссеминация.

Нами проведено 68 курсов лечения с гексаленом и 44 курса с вепезидом. Оценка эффективности проводилась после каждого курса, причиной прекращения лечения были признаки прогрессирования заболевания или выраженная токсичность. Результаты применения препаратов гексален и вепезид для паллиативной химиотерапии представлены в таблице.

Из таблицы видно, что общий эффект паллиативной химиотерапии составил 36,6 %, при этом частичные регрессии достигнуты у 19,5 % больных, стабилизация – у 17,1 % больных.

Таким образом, контроль роста опухоли достигнут у 15 больных.

Медиана длительности частичной ремиссии для группы больных, принимавших гексален, составила 24 недели, для группы больных, принимавших вепезид, – 28 недель. Общая медиана жизни для группы больных с прогрессированием рака яичников, которые получали паллиативную химиотерапию, составила 16,8 недель.

Медиана продолжительности стабилизации – 16 недель для группы I-й и 18 недель для группы II-й, медиана длительности стабилизации в общей группе – 17 недель.

Таблица
Результаты применения препаратов гексален и вепезид для паллиативной химиотерапии

Результаты	Группа I (n = 26)	Группа II (n = 15)
Полная клиническая ремиссия	0	0
Частичная ремиссия	5 (19,2 %)	3 (20 %)
Стабилизация	3 (11,5 %)	4 (26,6 %)
Прогрессирование	18 (69,2 %)	8 (53,3 %)

Побочные эффекты отмечались еженедельно, с исследованием клинических и биохимических показателей крови, при отсутствии субъективных жалоб. При субъективном ухудшении состояния применялась симптоматическая терапия и проводилась полная оценка токсичности лечения.

Гематологическая токсичность проявлялась лейкопенией до $1,5 \times 10^9$, анемией до 7,9 г/100 мл, у трех больных наблюдалась фебрильная нейтропения (температура до 39°C).

Явления мукозитов были в виде стоматита, проявлялись болезненностью и отеком десен, единичными язвами, купировались в течение недели, при соблюдении диеты и правильной санации полости рта, применении ранозаживляющих/обволакивающих средств и местных анальгетиков.

Тошнота и рвота были зарегистрированы у 28,6 % больных, как правило во время приема препарата, и прекращались во время интервалов между курсами. Обычно эти осложнения контролировались диетой, простыми антиэметиками (метоклопрамид). У одной больной при приеме гексалена отмечалась сильная рвота, что потребовало назначения зофрана в свечах по 16 мг.

Мукозиты зарегистрированы только при приеме вепезида, на 5-м и 6-м курсах лечения. Диарея была не выраженная и купировалась лоперамидом. Редукции цитостатиков не проводилось. Печеночной и почечной токсичности не зафиксировано. Другие побочные эффекты при приеме гексалена – астения у 4 больных и депрессия – у 3.

Таким образом, хорошая переносимость и контролируемая токсичность позволяют рекомендовать данные препараты для лечения больных с прогрессированием рака яичников.

ПАШОВ А.И., БУЛЫГИН Г.В., ДЫХНО Ю.А., ЦХАЙ В.Б.

*Красноярская государственная медицинская академия,
г. Красноярск*

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНИ ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Уровень активности внутриклеточных ферментов зависит от ряда параметров: суммарного эффекта нейрогуморальных ре-

гуляторных воздействий организма, фонда метаболитов и кофакторов, специфичных для конкретного фермента, его генетически запрограм-

мированной «нормы реакции». В последние годы опубликованы результаты изучения метаболизма клеток некоторых тканей.

Представленные в литературе данные не только достаточно информативно отражают особенности реакций обмена в исследованных тканях, но и, в ряде случаев, служат обоснованием для включения в комплексную терапию больных препаратов, способных воздействовать на метаболизм, что является важным элементом патогенетического лечения и дает положительный клинический эффект.

Результатов же изучения метаболических процессов ткани новообразований эндометрия в доступной литературе нами не обнаружено.

Цель исследования — определить зависимость метаболических изменений в тканях аденокарцином эндометрия от степени дифференцировки опухоли.

Обследованы 53 больных аденокарциномой эндометрия I-й стадии, которые включены в следующие группы, в зависимости от ретроспективной оценки опухолей. 1-я группа — с гистологически верифицированными высоко- или умеренно-дифференцированными аденокарциномами (первый патогенетический вариант — 36 человек, средний возраст $59,9 \pm 1,0$ лет). Во 2-ю группу включены 17 женщин ($60,4 \pm 1,6$ лет) с низко-дифференцированными опухолями (второй патогенетический вариант). Контрольную группу составили 16 человек (средний возраст $59,7 \pm 0,9$ лет). Все обследованные женщины находились в постменопаузе длительностью от 5 до 10 лет.

Из ткани эндометрия, получаемой при гистероскопии для морфологического исследования, которая по макроскопической оценке не была подвергнута изменениям (в контрольной группе), или в опухолевой ткани (1-я и 2-я клинические группы), производилось выделение фрагмента массой 3-5 мг. Ткань с фиксированной на аналитических весах массой разрушали в гомогенизаторе, а затем — добавлением дистиллированной воды и 2-кратным замораживанием-размораживанием. Полученную суспензию центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин, используя в дальнейшем для исследований надосадочную жидкость. Биoluminesцентным методом с бактериальной люциферазой определялись показатели активности внутриклеточных ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАД- и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (НАДМДГ, НАДФМДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ, НАДФГДГ), НАД- и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), а также глутатионредуктазы (ГР).

Активность ферментов выражалась в микроединицах на 1 микрограмм ткани (мкЕ/мкг).

Достоверность различий полученных результатов оценивалась по t-критерию Стьюдента (для рядов с нормальным распределением) и дополнительно непараметрическими методами по критерию Вилкоксона и Ван дер Вардена (для рядов с распределением, отличным от нормального).

Оценка показателей активности ферментов в клетках опухолей эндометрия позволила выявить изменения интенсивности и направленности метаболических реакций, зависящие от гистологической характеристики опухолевой ткани. Перестройки внутриклеточных процессов в эндометрии больных, обусловленные морфологической дифференцировкой тканей, отражались на активности НАДФ-зависимых ферментов. Изменения активности ферментов, имеющих различное функциональное предназначение, были разнонаправленными, и усиливались по сравнению с контролем, по мере снижения дифференцировки опухолей.

Первое, что обращало на себя внимание при анализе данных 1-й группы больных, это более высокая активность большинства НАДФ-зависимых ферментов в опухолевой ткани. Известно, что содержание НАДФН, вырабатываемое в ходе реакций, катализируемых, например, ферментами Г6ФДГ и НАДФМДГ, обуславливает способность клеток к синтетическим и пластическим процессам и, в конечном итоге, пролиферации.

Интенсивность энергопродуцирующих процессов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) была уменьшена, о чем свидетельствовало снижение активности реакций как начального (НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), так и заключительного (НАДМДГ) его этапов. Пополнение субстратного потока в этом цикле происходило за счет более интенсивного, чем в контроле, поступления на ЦТК альфа-кетоглутарата, которое подтверждалось повышенными в 1,5 раза показателями активности НАДГДГ и НАДФГДГ (активность указанных ферментов определялась нами через реакцию с использованием в качестве субстрата глутамата натрия, что позволяло оценить работу ферментов, катализирующих процесс, протекающий с направленностью «глутамат-кетоглутарат», то есть с аминокислотного обмена на ЦТК). По-видимому, усиленное использование субстрата аминокислотного обмена глутамата для обеспечения реакций ЦТК являлось одной из причин активации ГР (на 40,7 %), которая, как известно, является важным элементом функционирования системы глутатиона, и участвует в транспорте аминокислот в клетки. В то же время, увеличение показателя этого фермента можно связать и с более активной работой антиоксидантных механизмов, так как глутатион играет значительную роль в защите клеток от процессов перекисного окисления липидов.



Сниженная, по сравнению со здоровой тканью эндометрия, интенсивность процессов выработки АТФ в ЦТК до определенной степени компенсировалась активацией работы гликолиза за счет дополнительного поступления на него субстратов: в опухолях больных 1-й группы определялись более высокая активность ЛДГ ($p < 0,01$) и недостоверно более высокий показатель ГЗФДГ. Усиление субстратного обеспечения гликолиза осуществлялось и другим путем: пополнение субстратного потока цикла трикарбоновых кислот с аминокислотного обмена сопровождалось и активным оттоком субстратов с данного цикла. Это подтверждали показатели ферментов, контролирующих реакции переработки одного из конечных продуктов ЦТК — малата. Первый из них — НАДМДГ, сохраняющий объем субстрата в ЦТК — определялся на 31,3 % менее активным, по сравнению с контролем, а второй — НАДФМДГ, перерабатывающий субстрат с образованием на гликолизе пирувата — на 59,7 % повышал свою активность.

Таким образом, при первом патогенетическом варианте аденокарциномы эндометрия высоким потенциалом обладают метаболические реакции, обеспечивающие пролиферацию клеток опухоли; снижается субстратный поток по ЦТК, что компенсируется дополнительным поступлением на него метаболитов с аминокислотного обмена; интенсифицируется работа гликолиза, за счет усиленного обеспечения субстратами, поступающими по пути малат — пируват и с липидного обмена.

При втором патогенетическом варианте (низкодифференцированные аденокарциномы) большинство изменений активности ферментов имели ту же направленность (по сравнению с контролем), что и в группе больных с высоко- и умеренно-дифференцированными аденокарциномами эндометрия.

Активность Г6ФДГ достоверно отличалась как от контроля ($p < 0,001$), так и от показателя больных с высоко- и умеренно-дифференцированными аденокарциномами ($p < 0,001$). Это, наряду с изменениями активности других НАДФ-зависимых ферментов — уровни НАДФГДГ и НАДФМДГ в 3,8 и 4,9 раз, соответственно, превышали аналогичные значения контроля ($p < 0,001$) и первой группы больных (в 2,5 и 3 раза, соответственно; $p < 0,001$) — подтверждало еще более высокие, чем в 1-й группе, способности клеток опухолей к пролиферации. Подобным образом и активность ГР была в 2 раза выше контрольной ($p < 0,001$) и почти в 1,5 раза выше, чем при первом патогенетическом варианте заболевания ($p < 0,001$).

Как и в группе больных с первым патогенетическим вариантом заболевания, активность НАДИЦДГ была ниже, чем в контроле (в 3,5 ра-

за; $p < 0,001$). Кроме того, показатель определялся и вдвое ниже, чем в предшествующей группе больных женщин ($p < 0,001$). Сохранялась и отмеченная в предыдущей группе тенденция к изменению НАДФИЦДГ: активность этого фермента определялась в 2 раза менее высокой, по сравнению со значением 1-й клинической группы ($p < 0,001$), и почти в 3 раза, по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Подобным же образом и активность другого фермента цикла Кребса — НАДМДГ — была в 6,3 раза менее высокой, чем в группе контроля ($p < 0,001$), и в 4,4 раза ниже уровня показателя при первом патогенетическом варианте заболевания ($p < 0,001$).

Два других НАД-зависимых фермента были значительно более активными, как по сравнению с контролем, так и по отношению к уровням их показателей в предыдущей группе больных. Активность НАДГДГ, определявшаяся в 1-й группе на 51,1 % выше контрольного значения ($p < 0,001$), во 2-й группе была более чем в 3 раза выше контроля ($p < 0,001$), достоверно превышая и показатель 1-й группы ($p < 0,001$). Более выражены были и изменения активности ГЗФДГ. Если в первой группе больных этот фермент был незначительно ($p > 0,05$) активнее, чем в контроле, то у женщин с низко-дифференцированными аденокарциномами показатель ГЗФДГ определялся в 2,6 раза более высоким ($p < 0,001$).

Фермент, для которого отмечены неоднозначные изменения его уровня в разных клинических группах, это ЛДГ. В высоко- и умеренно-дифференцированных опухолях его показатель определялся достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$), а в низко-дифференцированной ткани он был ниже, как контроля ($p < 0,05$), так и значения группы больных с первым патогенетическим вариантом ($p < 0,001$).

Таким образом, при анализе показателей активности метаболических ферментов в ткани низко-дифференцированных аденокарцином эндометрия установлено, что особенности изменений интенсивности и направленности обменных реакций в ней во многом совпадают с зафиксированными в ткани высоко- и умеренно-дифференцированных опухолей. При этом, большинство изученных ферментных показателей в еще большей степени, чем при первом патогенетическом варианте опухолевого процесса, отличаются от соответствующих значений группы контроля. Наиболее же характерной особенностью реакций обмена в клетках низко-дифференцированных аденокарцином является повышенный метаболический потенциал пролиферативных процессов, причем он значительно более высок, чем при первом патогенетическом варианте заболевания.

ХАРАКТЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И В ТКАНИ ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Рак эндометрия (РЭ) занимает первое место среди всех злокачественных новообразований гениталий у женщин и является актуальной проблемой современной онкогинекологии.

Функциональное состояние любой клетки организма в значительной степени зависит от внутриклеточных метаболических процессов, информативным отражением интенсивности и направленности которых являются показатели активности ферментов. Среди них особенности метаболизма клеток в наибольшей степени отражают дегидрогеназы, катализирующие важнейшие внутриклеточные реакции.

Известно, что энзиматические показатели периферической крови способны отражать не только влияние на метаболизм регуляторных систем организма, но и изменения обменных реакций в очаге патологического процесса. Поэтому, для диагностики и оценки степени тяжести патологических состояний, а также для контроля эффективности лечения, прогноза течения заболеваний, используются и показатели активности ферментов в форменных элементах крови, в ее плазме и сыворотке.

Цель исследования – определить возможность оценки метаболических особенностей тканей аденокарциномы эндометрия по энзиматическим показателям периферической крови.

Обследованы 53 больных аденокарциномой эндометрия I-й стадии, которые, в зависимости от ретроспективной оценки опухолей, включены в следующие группы (первый и второй патогенетические варианты): 1-я группа – с гистологически верифицированными высоко- или умеренно-дифференцированными аденокарциномами (36 человек, средний возраст $59,9 \pm 1,0$ лет); 2-я группа – с низко-дифференцированными опухолями (17 женщин, средний возраст $60,4 \pm 1,6$ лет). Контрольную группу составили 16 практически здоровых женщин (средний возраст $59,7 \pm 0,9$ лет). Все обследованные находились в постменопаузе длительностью от 5 до 10 лет.

Из ткани эндометрия, получаемой при гистероскопии для морфологического исследования, которая макроскопически не была изменена (в контрольной группе), или в опухолевой ткани (в

1-й и 2-й клинических группах), производилось выделение фрагмента массой 3-5 мг. Ткань с фиксированной на аналитических весах массой разрушали в гомогенизаторе, а затем – добавлением дистиллированной воды и 2-х кратным замораживанием-размораживанием. Суспензию центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин, используя в дальнейшем для исследований надосадочную жидкость.

Периферическую кровь из пальца обследованных больных (20 микролитров) замораживали, затем добавляли к ней 3 мл дистиллированной воды, вновь замораживали, размораживали и центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин. Надосадочная жидкость использовалась для определения активности ферментов.

Биолюминесцентным методом с бактериальной люциферазой, в супернатантах ткани и крови определялись показатели активности внутриклеточных ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАД- и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (НАДМДГ, НАДФМДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ, НАДФГДГ), НАД- и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), а также глутатионредуктазы (ГР). Активность ферментов выражалась в микроединицах на 1 микрограмм ткани (мкЕ/мкг).

Достоверность различий полученных результатов оценивалась по t-критерию Стьюдента (для рядов с нормальным распределением) и дополнительно непараметрическими методами по критерию Вилкоксона и Ван дер Вардена (для рядов с распределением, отличным от нормального).

При анализе показателей установлено, что особенности изменений интенсивности и направленности обменных реакций в аденокарциномах во многом совпадают между собой, вне зависимости от гистологической характеристики опухолей, но в ткани низко-дифференцированных аденокарцином они выражены в большей степени и больше, чем в высоко- и умеренно-дифференцированных опухолях, отличаются от соответствующих показателей группы контроля.



Наиболее характерными особенностями реакций внутриклеточного обмена аденокарцином эндометрия являются следующие.

Во-первых, высокий метаболический потенциал пролиферативных процессов, что подтверждается активацией Г6ФДГ и других НАДФ-зависимых ферментов, обеспечивающих наработку НАДФН, необходимого для реакций синтеза. При низко-дифференцированных опухолях он более высок, чем при первом патогенетическом варианте заболевания.

Во-вторых, уменьшение количества субстратов на начальных этапах цикла Кребса. Это обусловлено как снижением их потока, поступающего с гликолиза через АцКоА (подтверждается низкими показателями ферментов НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ), так и уменьшением объема субстратного пула на этапе малат-оксалоацетат (НАДМДГ). Наряду с этим, нарастает интенсивность реакции малат-пируват, о чем свидетельствуют изменения показателя активности НАДФМДГ. Указанные перераспределения субстратных потоков приобретают большую выраженность со снижением дифференцировки опухолевой ткани.

В качестве третьей, но одной из самых важных особенностей метаболизма опухолевых клеток, следует указать повышенную активность ферментов НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназ, которые катализируют реакции дополнительного поступления метаболитов аминокислотного обмена на цикл трикарбоновых кислот. Наиболее выражено это в низко-дифференцированных опухолях: в них регистрируется весьма значительное, в 3-4 раза, повышение потребления аминокислот в ЦТК.

Четвертой особенностью внутриклеточного обмена аденокарцином эндометрия, связанной со степенью их дифференцировки, можно считать разнонаправленные изменения интенсивности реакций, функционально ассоциированных с гликолизом, которые контролируются ГЗФДГ и ЛДГ.

Изучение показателей активности НАДФ-зависимых ферментов в периферической крови позволило установить, что изменения большинства этих показателей подчиняются закономерностям, установленным для тканей опухолей, и зависят от степени их дифференцировки. При этом, выраженность некоторых изменений показателей крови даже более значительна, чем в аденокарциномах.

Так, показатели активности ферментов Г6ФДГ, ЛДГ, НАДГДГ, НАДФГДГ, НАДФМДГ в крови больных 1-й группы, как и в тканях опухолей, превышают контрольные значения в 1,5-2 раза, а показатель НАДМДГ в 1,5 раза ниже, чем в контроле. Активность же НА-

ДИЦДГ и НАДФИЦДГ, которые в тканях высоко- и умеренно-дифференцированных опухолей определяются только на 30-50 % ниже контрольного уровня, в периферической крови больных ниже в 3-5 раз, по сравнению с практически здоровыми женщинами. Для двух ферментов – ГЗФДГ и ГР – не отмечено достоверных изменений по сравнению с контрольным уровнем.

Изменения показателей крови больных с низко-дифференцированными аденокарциномами эндометрия подобны тем, которые установлены для опухолевой ткани. Как и в ткани эндометрия, в крови больных определяются более высокие, чем в контрольной группе, показатели Г6ФДГ, ГЗФДГ, НАДГДГ, НАДФГДГ, НАДФМДГ и ГР. Подобным же образом, как и в тканях опухолей, ниже, чем в контроле, активность ферментов НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ и НАДМДГ. Для многих из перечисленных показателей изменения не только сохраняют направленность по сравнению с уровнем контрольной группы, но и степень их выраженности пропорциональна тем, которые отмечались для опухолевой ткани.

Для подтверждения того, что показатели периферической крови больных адекватно отражают метаболические изменения в опухолевой ткани эндометрия, использован метод корреляционного анализа, которым обработаны индивидуальные показатели активности ферментов в тканях опухолей больных и в их периферической крови (в совокупности 1-й и 2-групп). Для подавляющего большинства ферментных показателей установлено наличие высоко достоверных (не менее 99 %) корреляций между их уровнем, определяемым в тканях опухоли и в периферической крови: Г6ФДГ «ткань-кровь» – 0,44, ГЗФДГ – 0,61, НАДИЦДГ – 0,56, НАДФИЦДГ – 0,37, НАДГДГ – 0,47, НАДФГДГ – 0,54, НАДМДГ – 0,53, НАДФМДГ – 0,78, при критическом значении коэффициента корреляции для $p < 0,01$ равном 0,35. При этом указанные связи имели только положительные значения, что еще раз подтверждает отсутствие случайно выявляющихся зависимостей между анализируемыми показателями.

При аденокарциномах эндометрия показатели активности большинства метаболических ферментов крови больных изменяются, по сравнению с их контрольными значениями, в основном, по тем же закономерностям, что и в эндометрии, отражая характер метаболических изменений опухолевой ткани. Различия же в степени проявлений перестроек метаболизма, установленные по периферической крови и ткани эндометрия, вероятно, связаны с определенной степенью «автономности» развития опухоли, которая подразу-

мевает, в числе прочих механизмов обеспечения ее жизнедеятельности, и избирательную стимуля-

цию или ингибирование некоторых реакций обмена.

ПАШОВ А.И., ТИТОВА Н.М., ЦХАЙ В.Б., КАМЗАЛАНОВА Н.И.
*Красноярская государственная медицинская академия,
Красноярский государственный университет,
г. Красноярск*

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОК С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

Проблема злокачественных новообразований эндометрия по-прежнему находится в центре внимания многочисленных исследований, и является актуальной проблемой современной медицины. Рак эндометрия (РЭ) в структуре заболеваемости злокачественными опухолями женских половых органов вышел на первое место.

Недостаточное знание механизмов возникновения этих заболеваний является одной из основных причин неэффективности методов лечения. Важнейшим условием существования организма является сохранение постоянства внутренней среды. Закон гомеостаза универсален и может быть применен как к целому организму, так и к отдельным тканям или даже клеткам. Одной из причин заболеваний является появление аномально высоких концентраций свободных радикалов в жидкостях и тканях организма, то есть нарушение состава внутренней среды организма. Именно в результате таких взаимодействий, в клетке развиваются деструктивные процессы, сопровождающиеся повреждением биологических мембран, молекул ДНК и белков. Активные свободные радикалы способствуют росту энтропии в биологических тканях, что ведет к развитию патологических состояний, ускоренному старению организма и его смерти. Биологические объекты относятся к саморегулируемым системам, в которых задача по регулированию концентрации активных радикалов в тканях решается с помощью организационной системы антиоксидантной защиты, контролирующей их уничтожение.

Цель работы – корреляционный анализ показателей перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов у больных РЭ, в зависимости от степени дифференцировки опухоли в предоперационном периоде.

Материалом исследования послужили данные комплексного обследования 145 женщин с

гистологически верифицированным раком тела матки (РТМ) и 45 женщин с доброкачественными гиперпластическими процессами эндометрия (ДГПЭ). В контрольную группу были включены 47 женщин, находящиеся в таком же возрасте, как и женщины первых двух групп, но не имеющие онкологических заболеваний и ДГПЭ.

Возраст больных РТМ составил 38-79 лет (средний возраст $63,3 \pm 5,1$ лет), больных с ДГПЭ – 33-72 лет ($58,4 \pm 3,9$ лет).

Для определения содержания гидроперекисей липидов (ГПЛ) использовали методику И.Д. Стальной (1977). Определение содержания диеновых конъюгатов (ДК) проводили в экстрактах эритроцитов (В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкородная, 1977). Для определения содержания малонового диальдегида (МДА) пользовались методом Kurian M., Iyer G.V.N. (1976). Активность ферментов – глутатионредуктазы (ГР), глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, каталазы, глутатион-S-трансферазы (Г-S-T), а также содержание глутатиона (GSH) – по Beutler. Супероксиддисмугтазу (СОД) определяли согласно методике С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер, Глутатионпероксидазу (ГП) – по методике В.М. Моина.

При обработке результатов, вычисляли значение средней величины и стандартную ошибку средней. При соответствии данных нормальному распределению, для их сравнения использовался t-критерий Фишера-Стьюдента для связанных и несвязанных величин и, дополнительно, непараметрическими методами по критерию Вилкоксона и Ван дер Вардена (для рядов с распределением, отличным от нормального).

Корреляционный анализ взаимозависимостей показателей перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов в контрольной группе выявил явное преобладание отрицательных связей – 75 %, что подразумевает широкую возможность выбора вариантов реагирования.



Так, совершенно логичными, на наш взгляд, являлись прямая корреляция «ГР-GSH» и обратная – «ГП-GSH», которые отражали зависимость содержания восстановленного глутатиона от работы ферментов, участвующих в его обмене. Активацию глутатионовой антиоксидантной системы при интенсификации процессов ПОЛ характеризовали отрицательные взаимоотношения «ГПЛ-ГР», «ГПЛ-GSH» и «ДК-Г-s-T», «МДА-Г-s-T». О зависимости процесса дезактивации реактогенных высокотоксичных продуктов до кислорода и воды от последовательной работы ферментов СОД и каталазы свидетельствовала их прямая связь.

В целом, выявленные корреляционные взаимоотношения изученных параметров отражали достаточно сбалансированную работу про- и антиоксидантных систем в организме здоровых женщин.

При оценке зависимостей показателей пациенток группы ДППЭ, обращало на себя внимание увеличение в 1,4 раза общего количества связей, по сравнению с контролем, при уменьшении числа отрицательных корреляций до 45,5 %. Следует также отметить, что большинство положительных взаимозависимостей были выявлены среди параметров, характеризующих работу ферментов антиоксидантной защиты. Такая жесткая связь между этими показателями свидетельствовала о нарастании выраженного напряжения в функционировании антиоксидантных систем при развитии доброкачественной гиперплазии.

Как известно, активация процессов ПОЛ приводит к росту патологических митозов. По данным И.С. Бреховой (2000), количество последних имело положительную корреляционную связь с показателями активности антиоксидантных ферментов каталазы и глутатионпероксидазы. При проведении нами корреляционного анализа в группе пациенток с доброкачественной гиперплазией эндометрия, обращало на себя внимание наличие жесткой прямой зависимости функции указанных ферментов от уровня липидной пероксидации (ДК), что, учитывая клинические проявления заболевания, подтверждало литературные данные.

Кроме того, косвенным свидетельством несостоятельности глутатионовой антиоксидантной системы защиты у пациенток с ГПЭ являлось не только снижение абсолютных значений активности ГР, Г-s-T, уровня GSH, но и выявленные обратные зависимости «ГПЛ-ГР», «ГР-ГП», «ГР-Г-s-T», «Г-s-T-GSH» и прямая связь «ГР-GSH».

Анализ корреляционных взаимоотношений изученных параметров больных группы РТМ

(рак эндометрия) выявил еще большее напряжение в координированной работе про- и антиоксидантных систем при данном варианте течения патологического процесса. Это отражалось в увеличении в 2,1 раза количества корреляций по отношению к уровню здоровых, и в 1,5 раза – по сравнению с группой ГПЭ, при практическом сохранении баланса между прямыми и обратными зависимостями (соответственно, 52,9 % и 47,1 %).

Обращал на себя внимание и тот факт, что наибольшее число связей, как положительных, так и отрицательных, «замыкалось» на показателях активности глутатионпероксидазы и глутатион-s-трансферазы. Учитывая роль этих энзимов, как уже было отмечено ранее, в восстановлении продуктов пероксидации ДНК и в репарации ДНК, можно предположить, что активация антиоксидантных систем при развитии опухоли (по сравнению с ГПЭ) связана не только с интенсификацией процессов ПОЛ, но и обеспечивает более высокие возможности клеток к пролиферации.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о достаточном балансе про- и антиоксидантных систем у здоровых женщин.

Отмеченная активация процессов перекисного окисления липидов при доброкачественной гиперплазии эндометрия сопровождалась нарастанием функциональной нагрузки на антиоксидантные системы. Это подтверждалось соответствующими изменениями активности изученных ферментов, а также увеличением корреляционных взаимозависимостей и изменением их характера. Развитие доброкачественных ГПЭ сопровождается нарушением функции ферментов редокс-системы глутатиона, что является обоснованием для использования в стандартной комплексной терапии метаболических иммунокорректоров (глутоксим).

У пациенток с раком эндометрия, по сравнению с предыдущей группой обследованных, параллельно интенсификации свободно-радикальных реакций, зафиксирована и активация антиоксидантных систем, обеспечивающих не только восстановление продуктов пероксидации, но и способствующих клеточной пролиферации, характерной для данного патологического процесса.

Определение содержания малонового диальдегида и активности каталазы, а также соотношений ГП/ДК и ГП/GSH, изменение которых зависит от характера патологического процесса, может служить дополнительным критерием при проведении дифференциальной диагностики.

ПИСКУНОВ В.П.

*Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово*

МЕСТНЫЕ РЕЦИДИВЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

В настоящее время уже не обсуждается вопрос допустимости использования органосохраняющего лечения узлового рака молочной железы (РМЖ) 1-й и 2-й стадий. Мировой опыт доказал безопасность и целесообразность широкого применения этой методики в клинической практике.

В Кемеровском областном клиническом онкологическом диспансере за последние 10 лет по органосохраняющей технологии пролечено 158 больных раком молочной железы с величиной опухоли до 3 см. Из них, в сроки от 3-х до 10 лет наблюдали 102 пациентки, 73 женщины со стадией T1N0M0, 29 женщин — со стадией T1,2N1M0.

Распределение больных по возрасту составило: 30-35 лет — 10 чел., 36-40 лет — 14, 41-50 лет — 29, 51-60 лет — 19, 61-70 лет — 16, старше 70 лет — 14 чел.

Рецидивы рака в оставшейся части молочной железы и метастазы в послеоперационном рубце у больных 1-й и 2А стадий в течение первых 3-х лет диспансеризации выявлены у 6 пациенток (8,2%). У одной из них, в возрасте 38 лет, через 2 месяца после операции диагностирован синхронный рак в другом квадранте молочной железы. Одиночный метастаз в зоне послеоперационного рубца выявлен у 2-х больных (40 и 44 лет) спустя 9 и 26 мес. от начала лечения. Рецидив опухоли в оставшейся части железы после операции был диагностирован у 3-х пациенток (30, 40 и 43 лет) через 26, 29 и 30 мес. По морфологической принадлежности у 5 женщин определена инфильтрирующая карцинома 2-й ст. злокачественности, у одной — внутрипротоковый инвазивный рак. Провоцирующим фактором рецидива и диссеминации РМЖ у молодой женщины стала вынашиваемая беременность.

Местный рецидив новообразования зарегистрирован у 2-х пациенток (3%) в возрасте 32 г. и 71 г., через 4 года после радикальной резекции молочной железы. Гистологические формы первичного рака у них: инфильтрирующая карцинома 3-й ст. злокачественности и внутрипротоковый инвазивный рак.

Таким образом, местные рецидивы и метастазы РМЖ у пациенток 1-2А ст. наблюдали только в первые 5 лет после органосохраняющего лечения. Частота рецидивирования до 3-х лет наблюдения составила 8,2% случаев, до 5 лет — 11,2% случаев.

В подгруппе больных 2Б ст. РМЖ рецидивы и метастазы опухоли в срок до 3-х лет после операции диагностированы у 3-х женщин (10,3%). В одном случае, через 5 мес., у больной в возрасте 31 г. была выполнена явно нерадикальная операция. В двух других — через 25 и 29 мес., у женщин 44 лет и 33 лет. Гистологическая форма рака у всех пациенток — инфильтрирующая карцинома 3-й ст. злокачественности с метастазами в три и более лимфатических узлов.

В периоде от 3 до 5 лет рецидив рака развили у одной пациентки (5%) 57 лет, через 54 месяца после радикальной операции. Гистологически — инфильтрирующая карцинома, размером 2 см, с метастазами в трех лимфатических узлах.

В следующие 2 года диспансерного наблюдения больных этой подгруппы, рецидив прогресса установлен у 2-х женщин (11,8%) в возрасте 77 лет и 48 лет, через 71 и 70 мес. после хирургического вмешательства. Гистологически у обеих — инфильтрирующая карцинома 2-й ст. злокачественности, размеры узлов 2,5 см и 1,5 см, с метастазами в один и два лимфатических узла. У женщины 48 лет, одновременно с рецидивом рака, диагностирован и пролечен рак контрлатеральной молочной железы.

Следовательно, у больных 2Б ст. РМЖ частота рецидивирования в срок до 3-х лет составила 10,3%, до 5 лет — 15,3%, что идентично цифрам рецидивирования у больных 1-2А ст. Однако, при 2Б ст. прогресса два случая рецидива опухоли наблюдали в периоде до 7 лет после первичного лечения. Семилетняя частота рецидивирования составила 27,1%. Немногочисленность последней подгруппы позволяет считать полученные результаты предварительными.

Причиной пяти случаев отдаленного метастазирования на фоне и после лечения местных рецидивов, очевидно, были беременность (величина опухоли больше 3 см, при числе аксиллярных метастазов три и больше), рак контрлатеральной молочной железы, первично системный процесс.

Таким образом, если сопоставить частоту местных рецидивов с первичной локализацией опухолевого узла, то наиболее часто рецидивируют новообразования, расположенные на границе нижних и внутренних квадрантов. Просматривается зависимость частоты местного рецидивирования от возраста больных.

ПИСКУНОВ В.П.

*Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово*

ОРГАНОСБЕРЕГАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В онкологическом отделении № 1 Кемеровского областного онкологического диспансера за 10 лет, с 1992 г. по 2001 г., выполнены радикальные операции 2524 больным раком молочной железы (РМЖ). Из них, в первой стадии заболевания зарегистрированы 300 пациенток (11,9 %), во 2-й стадии — 973 (38,5 %), в 3-й стадии — 1136 пациенток (45 %). С 1992 года, вместо высоко травматичных операций Холстеда-Майера, начали шире использовать функционально-щадящие вмешательства по Пейти-Дисону, а с 1995 года — по Маддену, с аксиллярной лимфодиссекцией 3-х уровней по Бергу. Модифицированную радикальную мастэктомию по Маддену в течение 5 последних лет выполнили у 80-90 % пациенток.

Учитывая многолетний зарубежный и отечественный опыт, в диспансере с 1992 года начали применять органосберегающую методику лечения РМЖ ранних стадий. Отбор больных на органосберегающее лечение проводили по известным критериям, с учетом информированного согласия самой пациентки. За прошедшие годы по данной методике пролечены 158 больных, у которых стадия процесса определена как: T1N0M0 — 88 женщин; T2N0M0 — 32; T1N1M0 — 21; T2N1M0 — 17 пациенток. Размеры новообразования до 1 см определяли у 22 женщин; 1,1-2 см — у 65; 2,1-3 см — у 61; более 3,1 см — у 10 больных. Клинически определяемая величина опухоли у 115 больных (72,8 %) оказалась на 0,5-1,5 см больше, чем патоморфологическая, в 28 случаях (17,7 %) она совпала, и только у 15 пациенток (9,5 %) патоморфологические параметры узла на 0,5-1 см превышали пальпаторные. Локализация новообразования в молочной железе по квадрантам: верхне-наружный — 84 больных; граница верхних — 20; граница наружных — 18; нижне-наружный — 14; верхне-внутренний — 9; нижне-внутренний — 6; центральная зона — 3; граница внутренних — 2; граница нижних — 2 больных.

Гистологические формы рака в этой группе пациенток следующие: инфильтрирующая карцинома 1-й степени злокачественности (С3) — 5 больных (3,2 %), 1-2 С3 — 10 (6,3 %), 2 С3 — 61 (38,6 %), 2-3 С3 — 6 (3,8 %), 3 С3 — 32 больных (20,2 %); инфильтрирующая карцинома без указания С3 — 30 чел. (19 %); инфильтрирующий внутрипротоковый рак — 12 чел. (7,6 %); слизистый рак — 2 чел. (1,3 %).

Одним из обязательных условий отбора больных на органосберегающее лечение считается отсутствие пальпируемых регионарных лимфатических узлов. Однако после гистологического исследования препарата, у 23 больных обнаружены метастазы в 1-2 аксиллярных лимфоузла, и у 16 чел. — в 3 и больше.

Методика радикальной резекции молочной железы до 2002 года заключалась в иссечении ткани железы, отступая от границ опухоли на 3-3,5 см. Одновременно удаляли клетчатку с аксиллярными лимфоузлами 2-3-х уровней по Бергу. Через 3-5 недель после операции, проводили лучевую терапию на оставшуюся часть железы и зоны регионарного метастазирования, а при наличии метастазов в аксиллярных лимфоузлах назначали 6 курсов адьювантной ПХТ. Отдаленные результаты прослежены у 102 женщин, в сроки от 3-х до 10 лет.

При 2а стадии опухоли общая выживаемость в течение 3-х, 5-и, 7-и и 10-и лет составила 97,3 %, 91,1 %, 94 % и 93,8 %, соответственно; при 2б стадии — 75,9 %, 90 %, 100 % и 85,7 %, соответственно (два последних результата предварительные по причине относительно небольшого числа наблюдений).

У больных при 1-2а стадии РМЖ частота местных рецидивов в течение 3-х, 5-и, 7-и и 10-и лет составила 8,2 %, 3 %, 0 % и 0 %, соответственно; при 2б стадии — 10,3 %, 5 %, 11,8 % и 0 %, соответственно (два последних результата предварительные).

К сожалению, в начале освоения методики органосберегающей операции далеко не всем больным РМЖ проводили рентгено- и ультразвуковое исследование молочных желез, а также интраоперационный морфологический контроль «чистоты» краев резекции. Без сомнения, это затрудняло определение границ новообразования, и было одной из причин продолженного роста РМЖ у трех пациенток — через 2, 5 и 9 месяцев после операции.

Таким образом, можно констатировать, что с внедрением в Кемеровском областном клиническом онкологическом диспансере методики органосберегающего лечения РМЖ, выбор технологии лечения этой распространенной онкологической патологии у женщин Кузбасса стал более индивидуальным. Без ущерба для радикализма вмешательства, у больных с узловым образованием молочных желез до 3-х см удастся сохранить один из органов репродуктивной системы и психо-социальной стабильности в обществе.

ПИСКУНОВ В.П.

Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово

ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Технология органосохраняющего лечения рака молочной железы (РМЖ), по образному выражению проф. В.Ф. Семиглазова, величайшее достижение онкологии прошедшего века. За 10 лет, начиная с 1992 г., в Кемеровском областном онкологическом диспансере по органосохраняющей методике пролечены 158 пациенток с РМЖ I, IIA и IIB ст., при величине узла до 3 см. Это составляет 6,3 % от всего количества радикально пролеченных больных и 12,4% от общего количества пациенток I и II ст. Отбор больных на органосохраняющее лечение осуществляли по широко известным критериям, с согласия самих пациенток. Радикальную резекцию молочной железы до 2001 г. проводили из расчета удаления сектора железы, отступая от границ новообразования не менее 3-3,5 см. Внедрение непривычной для старых онкологов технологии лечения РМЖ, кажущаяся сомнительность результатов такого лечения, потребовали тщательной оценки его эффективности.

Цель исследования — изучение отдаленного метастазирования РМЖ после комбинированного в ст. I, IIA и комплексного в ст. IIB лечения. Диспансерно наблюдали в течение от 3-х до 10 лет и, по показаниям, получали соответствующее лечение 102 пациентки, из них, в ст. T1,2N0M0 — 73 чел. (1-я подгруппа), в ст. T1,2N1M0 — 29 чел. (2-я подгруппа).

Отдаленные метастазы (ОМ) у больных I-IА ст. РМЖ в первые 3 года после лечения (здесь и далее после дня операции) наблюдали у 4 пациенток (5,5 %) в возрасте на день операции, 30, 32, 62 и 67 лет. Гистологически у всех диагностирована инфильтрирующая карцинома 2-й степени злокачественности. Размер опухоли — 1-2 см. У первой из женщин провоцирующим фактором диссеминации рака стали выношенная беременность и роды. Продолжительность жизни до появления ОМ составила, в среднем, $31,5 \pm 1,3$ мес. Эффект проводимой комплексной терапии у 3-х женщин оказался непродолжительным — $8,7 \pm 3,9$ мес. Только у одной больной 67 лет, с множественными метастазами в кости, гормональная и местная лучевая терапия привели к длительной, продолжающейся до настоящего времени, ремиссии. В промежутке 3-5 лет ОМ диагностированы еще у 4 больных (6 %) в возрасте 38, 43, 45 и 67 лет, через $57,5 \pm 2,9$ мес. после дня операции, т.е. на 26 месяцев позднее, чем у первых 4-х па-

циенток. Гистологические формы рака у всех восьми женщин одинаковые. Продолжительность жизни после выявления ОМ, несмотря на проводимое лечение, у 3-х пациенток составила $10 \pm 2,9$ мес. Одна больная 38 лет от лечения отказалась и после диагностики ОМ в кости и печень прожила 9 мес.

Местный рецидив рака был обнаружен за 2 года до появления ОМ только у одной из восьми пациенток. Как обычно, ей была удалена оставшаяся часть железы и назначено ПХТ по схеме ЦМФ.

В периодах наблюдения 5-7 лет и 7-10 лет появления ОМ не зафиксировано, равно как и местных рецидивов.

ОМ РМЖ в подгруппе больных IIB стадии в течение 3-х лет после лечения диагностированы у 6 женщин (20,7 %), что в 3,8 раза больше, чем у больных I, IIA стадией. Возраст пациенток составил 31, 31, 37, 40, 44 и 57 лет, время от операции до появления ОМ — 29 мес., 7 мес., 32 мес., 18 мес., 31 мес. и 24 мес., соответственно. Гистологически у всех наблюдалась инфильтрирующая карцинома 2-й и, реже, 3-й степени злокачественности, с величиной опухолевого узла 1-2 см (в одном случае — 3 см), с метастазами в 1 лимфоузел (4 пациентки) и в 3 аксиллярных лимфоузла (2 чел.). Прямой зависимости числа метастатически пораженных лимфоузлов от размера первичной опухоли в молочной железе не было. Всем больным проводили химиотерапевтическое лечение. Продолжительность жизни от его начала до летального исхода составила, в среднем, $5,2 \pm 1,1$ мес. Общая продолжительность жизни от дня операции — 32 мес., 18 мес., 36 мес., 23 мес., 24 мес. и 29 мес. (в среднем, 27 ± 3 мес.). После местного рецидива ОМ обнаружили у 2-х больных, 31 и 44 лет, у которых рецидив в оставшейся части железы был выявлен через 5 мес. и 25 мес. после операции, а диссеминация опухоли — через 7 мес. и 31 мес., соответственно. Столь раннее рецидивирование (через 5 мес.) и отдаленное метастазирование (через 7 мес.) у больной в возрасте 31 года прямо указывает на исходную системность заболевания.

В срок от 3-х до 5 лет ОМ диагностированы у 4 пациенток (20 %) данной подгруппы, что в 3,3 раза чаще, чем у больных без регионарных метастазов. Возраст пациенток составил 33, 33, 42 и 57 лет, длительность жизни до диагностики ОМ — 51 мес., 57 мес., 56 мес. и 48 мес. Гисто-



логические формы первичного рака не отличались от приведенных выше. Общая продолжительность жизни с момента хирургического лечения составила 108 мес., 72 мес., 62 мес. и 51 мес., с момента диагностики отдаленных метастазов — 57 мес., 15 мес., 6 мес. и 3 мес., соответственно. Положительный результат химиотерапевтического лечения отмечен у двух первых пациенток, которые живы в настоящее время. Только у одной из 4-х больных этого срока наблюдения (33 лет) до появления ОМ был местный рецидив опухоли. Гистологически у нее обнаружили инфильтрирующую карциному 3 ст. злокачественности и метастазы в 4-х лимфоузлах при величине новообразования 1 см.

В промежутке 5-7 лет послеоперационного периода ОМ выявлены у 3 пациенток (17,6 %) в возрасте 44, 48, 56 лет, через 69, 88, 72 мес. Гистологически у всех диагностирована инфильтрирующая карцинома 2 ст. злокачественности с метастазами в 4, 1, 1 лимфоузла, с размером первичного узла опухоли 2 см, 1,5 см, 0,8 см. Продолжительность жизни от дня диагностики ОМ до настоящего времени у 2-х из них составила 4 мес. и 23 мес., до смерти у третьей — 20 мес., у которой за 18 мес. до появления ОМ был пролечен местный рецидив РМЖ и рак контрлатеральной молочной железы.

Таким образом, из 73 пациенток 1-й подгруппы и 29 больных 2-й подгруппы, ОМ диагностированы у 8 женщин (11 %) и 13 женщин (44,8 %), соответственно, т.е. частота отдаленного метастазирования при ПБ стадии РМЖ в 4,1 раза выше, чем при I-IIA стадии.

Появлению ОМ предшествовало местное рецидивирование опухоли у 2-х пациенток (25 %) с I-IIA ст. рака и у 5 пациенток (38,4 %) с ПБ ст. процесса. Следовательно, появление местных рецидивов РМЖ является показателем диссеминации процесса у 1/4-1/3 части больных.

Время диагностики ОМ у пациенток 1-й и 2-й подгрупп при сроках наблюдения до 3-х лет, 3-5 лет и 5-7 лет равно $31,5 \pm 1,3$ мес. и $23,5 \pm 4,1$ мес., $57,5 \pm 2,9$ мес. и $53 \pm 2,5$ мес., 0 мес. и $76,3 \pm 6,8$ мес., соответственно. Средняя продолжительность жизни до летального исхода составила $8,7 \pm 3,9$ мес. и $5,2 \pm 1,1$ мес., $10,2 \pm 2,0$ мес. и 4,5 мес., соответственно. Определяется тенденция к увеличению длительности жизни у больных без первично выявляемых метастазов в регионарных лимфоузлах — 1-я подгруппа.

По возрасту больные с ОМ распределялись следующим образом: до 35 лет — 60 %, 36-40 лет — 21 %, 41-50 лет — 17,1 %, 51-60 лет — 15,8 %, 61-70 лет — 18,7 %, т.е. наиболее часто отдаленными метастазами поражается возраст до 35 лет.

ПОПОВ А.Н.

*Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово*

ОПУХОЛИ МАТКИ КАК ВАРИАНТ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Первичная множественность злокачественных опухолей у онкологических больных становится обыденностью в деятельности онкологических учреждений. Частота первично-множественных опухолей нарастает. Злокачественные новообразования гормонально-зависимых органов при раке легкого составляют 3,5 %, и стоят на 4-м месте после рака легкого, опухолей головы и шеи и органов желудочно-кишечного тракта (Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., 2000).

Отделение торакальной хирургии Кемеровского областного клинического онкологического диспансера располагает 10 наблюдениями сочетанного поражения легких и матки. Средний возраст пациенток на момент выявления рака легкого составил 51 год, (40-66 лет). Периферическая форма рака легкого установлена у 6 женщин, центральная — у 5 пациенток. Патоморфология опухолей легких: плоскоклеточный рак — 6 наблюдений, аденокарцинома — 2, карциноид и недифферен-

цированный рак легкого — по 1 случаю, злокачественная опухоль неясного генеза — 1 случай. В 6 случаях вторые опухоли были метакронными по отношению к заболеваниям матки, у одной пациентки — синхронные, еще в 3-х случаях — метасинхронные, так как имели место третьи локализации злокачественных опухолей: рак правого главного бронха, рак вульвы, рак щитовидной железы. Последующие злокачественные поражения выявлены, в среднем, через 6,5 лет (от 1 года до 18 лет). В 2-х случаях опухоли матки выявлены после лечения опухолей легких: хорион-эпителиома и эндометриоз шейки матки выявлены через 3 и 1 год, соответственно, после иссечения карциноида легкого и средней лобэктомии по поводу центрального рака.

Патоморфология опухолей матки: плоскоклеточный рак — 5 случаев, аденокарцинома — 2, хорионэпителиома, эндометриоз и железисто-фиброзный полип — по одному случаю.



По поводу опухолевых поражений легких выполнены следующие операции: лобэктомия — 5 операций, пневмонэктомия — 1, эксцизия опухоли, эндоскопическое удаление опухоли главного бронха и биопсия опухоли грудной стенки — по одному случаю. У 2-х женщин приступить к лечению рака легкого не удалось из-за распространенности процесса и тяжести состояния.

По поводу опухолей матки больные получили комбинированное лечение в 5 случаях, сочетанное лучевое и хирургическое — по 2 случая, диагностическое выскабливание — 1 случай.

У 3-х женщин выявлены и подвергнуты лечению третьи локализации злокачественных опухолей, синхронно с раком легкого: рак главного бронха (эндоскопическое удаление опухоли и лучевая терапия), рак вульвы (комбинированное ле-

чение) и рак щитовидной железы (хирургическое лечение). У одной женщины выявлению и лечению экзофитной опухоли правого главного бронха предшествовала средняя лобэктомия справа, по поводу солитарного метастаза плоскоклеточного рака в среднюю долю правого легкого.

Таким образом, при проведении диспансерного наблюдения за больными после лечения опухолевых поражений матки, следует тщательно выявлять жалобы, свойственные раку легкого, использовать эндоскопическое исследование бронхиального дерева и, кроме традиционного рентгеновского исследования органов грудной клетки, чаще применять компьютерную томографию. Только своевременное выявление опухолевого поражения легких у этой категории больных позволит осуществить своевременное специальное лечение.

ПОЧОС Е.В., БОГДАНКЕВИЧ Н.В.

*Клиника научно-клинической и экспериментальной медицины СО РАМН,
г. Новосибирск*

ЛЕЧЕНИЕ МИОМЫ МАТКИ СОЧЕТАНИЕМ ФИТОТЕРАПИИ И КВЧ-ТЕРАПИИ

Миома матки — одно из распространенных заболеваний в гинекологии у женщин детородного возраста. Миомой матки страдают 15-17 % женщин. Нами было проведено лечение 60 женщин, больных миомой. С целью стимуляции иммунной системы, эндокринной и вегетативной нервной системы применялись фитотерапия и КВЧ-терапия.

Наблюдалась стабилизация процесса, нормализация менструальной функции. Проблема лечения доброкачественных опухолей матки является актуальной, в связи с ростом частоты ее встречаемости и отсутствием эффективных методов лечения. Длительная выжидательная тактика при этом виде опухолей не обоснована и представляет собой риск возникновения злокачественного процесса, гормональная терапия не всегда эффективна, а иногда невозможна. В настоящее время установлено, что в развитии доброкачественных процессов значительную роль играют нарушения иммунной системы.

Миллиметровая терапия или крайне высокочастотная терапия (КВЧ-терапия) — лечебное применение электромагнитных волн миллиметрового диапазона. Поглощенное кожными покровами, КВЧ-излучение оказывает возбуждающее действие на рецепторный аппарат.

БАТ с последующей центростремительной импульсацией, которая изменяет деятельность вегетативной, эндокринной, иммунной систем. Ответная реакция организма проявляется по типу

кожно-висцеральных рефлексов, а также общей реакцией, направленной на повышение адаптивно-приспособительных, трофических, защитных функций организма, позволяющих ему противостоять внешним и внутренним агрессивным факторам. КВЧ-терапия улучшает микроциркуляцию и стимулирует регенерационные процессы в поврежденных тканях, нормализует фагоцитарную функцию. Боровая матка (научное название растения *Orthilia secunda* (L) House) в последние годы пользуется среди женщин, проживающих в Западной Сибири, особенной популярностью. Эффективность ортилии при гинекологических проблемах обусловлена антисептическим, по ходу мочеполовых путей, кровоостанавливающим и мочегонным действием.

Курс физиотерапии включала в себя 10 процедур. Продолжительность одной процедуры составляла 40 минут. Лечение начинали с 11-го по 22-й день менструального цикла. Боровая матка настаивалась на 20 % этаноле в течение 7 дней, процеживалась и применялась по 30 капель три раза в день. Такая схема лечения позволяет получить максимальный результат за счет взаимного потенцирования эффектов этих двух лечебных факторов.

После первого курса КВЧ-терапии, у 37 пациенток (61,1 %) отмечалось уменьшение опухоли на 1-2 недели. У 22 пациенток (36,7 %) размеры опухоли остались прежними. После повторного курса терапии у них также было отмечено умень-



шение опухоли. Применение КВЧ-терапии у больных миомой матки показало, что все пациентки уже на первом этапе лечения отмечали улучшение общего состояния. Во время месячных отмечалось снижение выраженности болевого синдрома, уменьшение продолжительности месячных. Размеры отдельных узлов, по данным

УЗИ, уменьшились, в среднем, на 10-15 %. Комплексный метод лечения позволяет добиться нормализации гормональных показателей.

Таким образом, КВЧ-терапия в сочетании с фитотерапией эффективна для лечения больных с миомой и может применяться в гинекологической практике.

СМИРНОВА Г.Ф., ФЕТИСОВА Т.И., ЛОПАТИН О.Л., МОЛЕВА Н.И.

*Кемеровский областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово*

БОЛЬНЫЕ С МИОМОЙ МАТКИ КАК ГРУППА ПОВЫШЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Опухоли, развивающиеся из соединительнотканномышечных элементов матки, подразделяются на доброкачественные (миомы) и злокачественные (саркомы).

По данным литературы, фибромиома тела матки встречается у 20 % женщин, чаще в возрастной группе 40-50 лет (65 %). Среди злокачественных заболеваний матки, саркома встречается в 1-6 % случаев. Средний возраст больных саркомой матки составляет 55 лет.

В отделении оперативной гинекологии Кемеровского областного клинического онкологического диспансера проанализировано 66 историй болезни пациенток с саркомой тела матки. За период 1999-2003 гг. заболеваемость саркомой матки увеличилась в 2,4 раза, среди женщин 40-49 лет – в 1,6 раза. Возраст наблюдавшихся нами больных колебался от 34 лет до 78 лет. Средний возраст заболевших составил 52 года.

Эндометриальная стромальная саркома была выявлена в 39 случаях (59,1 %), лейомиосаркома – в 20 случаях (30 %), смешанные мезодермальные опухоли – в 3-х случаях (4,5 %), карциносаркома – в 4-х случаях (6,1 %). Обращает внимание, что больше половины больных лейомиосаркомой были моложе 50 лет (75 %), и только 5 больных (25 %) были старше 50 лет. Распределение больных саркомой матки по возрастным группам: 30-39 лет – 3 пациентки (4,5 %), 40-49 лет – 26 (39,3 %), 50-59 лет – 17 (25,7 %), 60 лет и старше – 20 пациенток (30,3 %).

Фибромиома тела матки и саркома матки могут протекать бессимптомно или имеют характерные триады симптомов: рост опухоли, кровотечения различной длительности и интенсивности, болевой синдром. Основным симптомом, с которым больные были направлены к онкологу, был быстрый рост опухоли за короткий период времени. Увеличенные размеры матки и ее быстрый

рост отмечены у 55 женщин (83,3 %), в т.ч. в возрасте 30-39 лет – 3 женщины (5,4 %), 40-49 лет – 25 (45,5 %), старше 50 лет – 27 женщин (49,1 %).

Симптом маточных кровотечений был отмечен у 95 % госпитализированных больных, болевой синдром – у 57 % больных.

С 1999 г. по 2003 г., из 297 женщин, оперированных с диагнозом быстрорастущая миома матки, у 31 больной (1,4 %) после гистологического исследования был выставлен окончательный диагноз «Саркома тела матки». Только у 30 женщин (45,4 %) саркома была диагностирована при гистологическом исследовании соскоба слизистой оболочки матки.

Изучение клинических данных у больных саркомой матки позволило выявить некоторые факторы риска: длительное наблюдение с диагнозом миома тела матки, репродуктивный возраст женщины – 40-49 лет и старше 60 лет, наличие пяти и более беременностей в анамнезе, большое число аборт, позднее наступление менопаузы – с 50 лет и старше.

Учитывая высокую заболеваемость и тенденцию «омоложения» саркомы тела матки, необходимо активизировать работу по формированию групп риска, а именно, своевременно выявлять и полноценно лечить фоновые и предраковые состояния матки с УЗИ-контролем, СА-125-контролем за больными с миомой матки, особенно при росте опухоли в пре- и постменопаузе. Цитологическое исследование эндометрия и эндоцервикса у женщин с эндокринно-обменными нарушениями и миомой матки может помочь выявить саркому тела матки в более ранних стадиях, особенно в постменопаузе.

Таким образом, больные с миомой тела матки должны быть включены в группы повышенного внимания, и находиться под диспансерным наблюдением не только у гинекологов, но и у онкологов.

ОСОБЕННОСТИ АРОМАТАЗНОЙ АКТИВНОСТИ И РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМЕТРИЯ

Целью исследования явилось изучение активности фермента синтеза эстрогенов ароматазы и рецепторного статуса у больных с гиперплазией и раком эндометрия в сочетании с миомой матки.

В исследование включены 49 больных: 19 пациенток с гиперплазией эндометрия и 30 больных раком эндометрия. В зависимости от наличия миомы матки, все больные разделены на две подгруппы, с миомой и без миомы матки.

Активность ароматазы оценивалась радиометрическим способом, уровень рецепторов к эстрогенам и прогестерону в ткани эндометрия оценивался традиционным радиолигандным методом.

Наиболее частым рецепторным фенотипом у больных раком эндометрия без сопутствующей миомы матки был ER+PR- (52,3 %). У больных раком эндометрия с миомой матки одинаково часто встречались фенотипы ER+PR+ и ER+PR-. Отмечено увеличение частоты рецепторнегативных фенотипов у больных раком эндометрия, по сравнению с пациентками с гиперпластическими процессами эндометрия.

Частота встречаемости высоко-дифференцированных форм опухоли была выше среди больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки (83,3 %). Низко-дифференцированный рак эндометрия в сочетании с миомой матки встречался в 8,3 %. Кроме того, отмечено, что рак эндометрия на фоне доброкачественных изменений эндометрия и на фоне предрака, а также неблагоприятных гистотипов (железисто-плоскоклет-

точный, железисто-папиллярный рак, рак эндометрия с очагами метаплазии) не наблюдался в группе с миомой матки.

Уровень ароматазной активности достигал наибольших значений у больных с миомой матки, как при железистой гиперплазии, так и при раке эндометрия. Отмечено, что среди рецепторнегативных опухолей частота встречаемости относительно низкой и нулевой активности ароматазы возрастала. Кроме того, уровень ароматазной активности был достоверно выше у больных раком эндометрия без сопутствующей миомы матки, по сравнению с группой больных с миомой матки.

Таким образом, рецепторный статус и уровень ароматазной активности обладают высокой значимостью в отношении прогнозирования течения болезни, но их интерпретация должна проводиться в комплексе со степенью дифференцировки и гистотипом опухоли.

Анализ данных позволяет говорить о прогностически благоприятном сочетании рецепторпозитивного статуса с высокими значениями ароматазной активности, в первую очередь у больных раком эндометрия с сопутствующей миомой матки. У больных без миомы матки чаще встречались рецепторотрицательные опухоли, сопровождающиеся меньшими значениями ароматазной активности, часто имеющие редкую форму гистотипа, развивающиеся на фоне доброкачественной патологии, что позволяет говорить об их большей автономности, а, следовательно, и неблагоприятности их прогноза.

ТАМАРКИНА Е.И., КОРОБКИНА О.В., ВОРОНИН А.И.
МУЗ Городская больница № 1,
г. Прокопьевск

РЕАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В УСЛОВИЯХ РАДИОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ

По данным статистики, в России в структуре злокачественных новообразований женских половых органов рак шейки матки стоит на 2-м месте. В г. Прокопьевске прослеживается такая же тенденция. Первое

место занимает рак тела матки (2001 г. — 13 случаев на 100 тысяч населения, 2002 г. — 17,1, 2003 г. — 16,4 случаев на 100 тысяч населения), второе — рак шейки матки (2001 г. — 13 случаев на 100 тысяч населения, 2002 г. —

10,9, 2003 г. — 11 случаев на 100 тысяч населения). На третьем месте по частоте находится рак яичников (2001 г. — 7,3 случаев на 100 тысяч населения, 2002 г. — 9,6, 2003 г. — 13,3 случаев на 100 тысяч населения).

В радиологическом отделении Городской больницы № 1 г. Прокопьевска, с 2001 г. по апрель 2004 г. включительно, пролечены 101 больная с раком шейки матки (РШМ). Больные с 1-й стадией болезни составили 2 % (2 пациентки), со 2-й — 46,5 % (47 чел.), с 3-й — 50,5 % (51 чел.), с 4-й — 1 % (одна больная). Возраст больных колебался от 21 года до 82 лет, медиана составила 54 года. Морфологически у 40 больных (39,6 %) диагностирован плоскоклеточный рак, у 55 (54,5 %) — низко-дифференцированный рак, у 6 больных (5,9 %) — аденокарцинома.

Начиная с 2001 г., 8 больным с РШМ, в возрасте 21-41 лет, параллельно с лучевой терапией, с целью радиомодификации и повышения противоопухолевого эффекта, применяли химиотерапию по методике МНИОИ им. Герцена. До начала лучевой терапии больные получали 5-ФУ по 350 мг/м², внутривенно, в течение 5 дней, на фоне иммунотерапии. После 2-х дневного перерыва внутривенно вводили Кемоплат по 30 мг, в сочетании с ДГТ крупными фракциями род 4 Гр, для достижения максимального повреждения активно пролиферирующих клеток опухоли. Затем проводили дистанционное облучение в режиме мультифракционирования род 1,25 Гр, 2 раза в день, через 5-6 часов. Внутривенную гамма-терапию проводили по методике «remote afterloading» на аппарате «Агат ВУ-1», по 5 Гр, 2 раза в неделю. СОД 50 Гр. Химиолучевая терапия сопровождалась гематологической токсичностью (лейкопения, анемия, тромбоцитопения) 2-й степени у 6 больных, 3-й степени — у 2-х больных, гастроэнтерологической токсичностью (тошнота, рвота, диарея) 2-й степени — у 3-х больных. Для оксигенации опухоли, повышения ее радиочувствительности, уменьшения лучевых реакций и токсичности химиопрепаратов, больным ежедневно, перед лучевой терапией, проводили гипербарическую оксигенацию. Отмечено, что степень резорбции опухоли после введения химиопрепаратов на фоне облучения крупными фракциями была на 20 % больше, по сравнению с больными, которым химиопрепараты не применяли.

В другой группе (91 больная) проведен курс сочетанно-лучевой гамма-терапии классическим фракционированием. ДГТ сод на тт. В 40-44 Гр, на т. А сод 30-38 Гр. От внутривенной гамма-терапии на аппарате «Агат ВУ-1» сод 50 Гр

т. А (по 5 Гр 2 раза в неделю). На фоне лучевой терапии, у 23 больных (25 %) развился лучевой цистит, который купировался приемом уросептиков (нолицин, норбактин). У 11 больных (12 %) развился лучевой ректит, у 5 больных (5,4 %) — энтероколит. Для профилактики и лечения лучевых ректитов и энтероколитов назначались масляные микроклизмы и метилурациловые свечи. При появлении дисбактериоза, проводилась ликвидация воспалительных изменений (интестопан, бисептол), коррекция кишечной флоры (бифидум-бактерин, линекс, хилак-форте).

По нашим наблюдениям, из 26 больных, прошедших ЛТ терапию в 2001 г., трехлетняя выживаемость составила 77 % (20 больных), безрецидивная — 61,5 % (16 больных). В группе пациенток, получавших ХЛЛ-терапию, безрецидивная трехлетняя выживаемость составила 87,5 % (7 больных).

Так как химиолучевое лечение переносится больными удовлетворительно, резорбция опухоли появляется раньше, продолжительность жизни увеличивается, это подтверждает целесообразность назначения ХЛЛ больным с местнораспространенным РШМ.

Начиная с 2004 г., в отделении начали применять следующие методики: химиолучевая терапия с препаратами платины по 40 мг/м², еженедельно в течение 6 недель, на протяжении курса лучевой терапии (Н. Keys et al., 1999); радиомодификация 5-ФУ по 125-250 мг за 1 час до лечения.

После проведения ХЛЛ и ЛТ, больным проводится реабилитационное лечение амбулаторно: иммуномодулирующая терапия 1 раз в 3 мес. В первые 2 года, затем 2 раза в год. Поливитамины (витрум, мульти-табс), фитотерапия, онкофиты, лимфосан, кламин, иммунал, бифунгин, селен, келп. Внутримышечные инъекции иммунофана 0,05 % по 1 мл 10 инъекций, глутоксима 1 % по 2 мл 5 инъекций, циклоферона 12,5 % по 2 мл 10 инъекций, ронколейкин по 250 тыс. МЕ 5 инъекций. Два раза в год проводится 10 сеансов магнитотерапии на аппарате «Магнитор-АМП». Один раз в квартал проводится осмотр онкогинеколога, цитология на АК, ОАК, ОАМ, УЗИ брюшной полости и мочевыводящей системы, УЗИ органов малого таза (трансабдоминально и трансвагинально), рентгенография органов грудной клетки, иммуноферментный АК на онкомаркеры СА-125 или РЭА. По показаниям проводятся цистоскопия, анализ мочи на АК, ректороманоскопия, рентгенография позвоночника, костей, остеосканогрaмма, МРТ, денситометрия.

ЧЕРНОВА Л.Ф., ВАЖЕНИН А.В., ШИМОТКИНА И.Г.,
КАНДАКОВА Е.Ю., ВАСИЛЬЕВА Т.А.
*Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология»
Южно-Уральского Научного центра РАМН,
Челябинский областной онкологический центр,
Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования,
Челябинская государственная медицинская академия,
г. Челябинск*

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ВУЛЬВЫ

Лечение рецидивов рака вульвы является сложной проблемой. Сложность обусловлена тем, что предшествующее лечение в значительной мере затрудняет проведение каких-либо лечебных мероприятий.

При лечении рецидивов заболевания мы не выделяли больных в отдельные группы сравнения в зависимости от методов предшествующей терапии, поскольку пациенткам проводились различные варианты хирургического, лучевого или комбинированного лечения, в зависимости от локализации и размеров рецидивного поражения, а также от общего состояния больной.

Выбор лечебно-тактических мероприятий зависел, прежде всего, от локализации рецидива, его размеров и связи со смежными анатомическими структурами.

Из 148 больных с рецидивом заболевания, находившихся под нашим наблюдением, 63 пациенткам (42,6 %) было отказано в проведении специальных методов лечения. Четверо больных отказались от предложенного лечения. Наибольшее число отказов больным в лечении наблюдалось после лучевой терапии. Это обусловлено тем, что 45,7 % больных имели распространенный опухолевый процесс. Наименьшее число отказов в лечении отмечено при рецидивах опухоли в регионарных лимфатических узлах.

Наиболее часто рецидивы наблюдались после лучевого лечения — 69,3 %, и все-таки у 38,7 % больных отмечено стойкое излечение, что мы считаем неплохим результатом. После хирургического и комбинированного методов лечения, рецидивы заболевания наблюдались в 34,6 % и 39,7 % случаев, соответственно.

На локализацию рецидива, в первую очередь, оказывали влияние стадия заболевания и радикальность проведенного лечения. Так, при I-й и II-й стадиях заболевания более чем у 70 % больных отмечены местные рецидивы, что связано с неадекватным объемом иссекаемых тканей, казалось бы, при небольшом объеме опухоли. При III-й стадии заболевания преобладали регионарные и смешанные рецидивы. Часто возникало рецидивов в регионарных

лимфатических узлах колеблется от 17 % до 30 %.

Местный рецидив заболевания был выявлен у 39 пациенток из 81 больной, что составило 48,1 %. Были проведены различные варианты лечения местных рецидивов, которые зависели от размеров и локализации рецидивной опухоли. Сложность выбора метода лечения заключалась в том, что после лечения первичной опухоли в области вульвы, рецидив развивался на фоне рубцовых и склеротически измененных тканей, часто в непосредственной близости со смежными органами.

Лечение больных с рецидивами в регионарных лимфатических узлах было проведено 29 больным. Из них, хирургическое лечение получили 20 пациенток (69 %), комбинированное — трое, лучевое лечение — 6 больных. Высокий процент хирургического лечения регионарных рецидивов обусловлен тем, что этим больным ранее было необоснованно отказано в пахово-бедренно-подвздошной лимфаденэктомии. При лечении регионарных рецидивов, прогрессирование процесса и возникновение повторного рецидива отмечено у 20 больных, что составило 69 %.

Одной из наиболее сложных проблем является лечение смешанных рецидивов рака вульвы. При смешанных рецидивах у всех пациенток был отмечен местно-распространенный процесс, с переходом на смежные органы и наличием неудаляемых метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Лечение смешанных рецидивов было проведено 13 больным. Для лечения мы применяли хирургический метод, лучевую терапию и их комбинации. Несмотря на то, что это лечение носило, в основном, паллиативный характер, необходимо отметить, что оно значительно улучшало качество жизни пациенток.

Таким образом, наилучшие результаты были отмечены при лечении местных и регионарных рецидивов заболевания, пятилетняя выживаемость в этих группах составила, соответственно, 23,1 % и 24,1 %, что можно оценить как вполне удовлетворительные. При наличии смешанного рецидива при отказе больным в лече-



нии, до 1 года дожили 3,7 % больных, до 1,5 лет не дожил никто. После проведенного лечения, независимо от метода, безрецидивный период до одного года отмечен у 30,8 % боль-

ных, до 2-х лет — у 7,7 %, до 3-х лет дожила 1 больная. Наиболее неблагоприятными в прогностическом отношении являются смешанные рецидивы.

ЧЕРНЫШОВА А.Л., КОЛОМИЕЦ Л.А.

ГУ Научно-исследовательский институт онкологии Томского Научного центра СО РАМН,
г. Томск

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ BCL-2 В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Апoptоз представляет собой физиологический процесс гибели клеток, направленный на поддержание клеточного гомеостаза в различных тканях, включая эндометрий [1, 2]. Хотя изучение молекулярных основ апоптоза находится на начальной стадии, не исключается, что опухолевый рост может быть связан с дисбалансом между пролиферацией клеток и их запрограммированной гибелью. Об этом свидетельствует все большее число исследований, согласно которым патогенез связан с угнетением механизмов регуляции гибели клеток [3, 4].

При изучении проблем, связанных с гиперпластическими процессами в эндометрии, основное внимание уделяется исследованиям пролиферативной активности слизистой оболочки тела матки под воздействием гормонов.

Развитие гиперплазии эндометрия возможно не только в результате повышенной пролиферации клеток, но и вследствие нарушения механизмов их запрограммированной гибели. В регуляции апоптоза принимают участие различные факторы, в том числе, протоонкоген bcl-2, который рассматривается как биологический маркер процесса клеточной гибели. Резистентность клеток к гибели путем апоптоза играет важную роль при раковом перерождении клеток, и может проявляться еще на предраковых стадиях заболевания. В связи с этим, необходим поиск маркеров, позволяющих отличить нормальный рост клеток, контролируемый процессом апоптоза, от пролиферации трансформированных клеток. Одним из основных ингибиторов апоптоза в настоящее время считают ген bcl-2, который впервые был описан как результат хромосомной транслокации в В-клеточной фолликулярной лимфоме человека [5, 6]. Bcl-2 является ведущим геном, определяющим механизм клеточной гибели, подавляющий апоптоз. Этот ген кодирует образование белка, накапливающегося в митохондриях.

Bcl-2 протеин является фактором выживания клетки, защищая ее от запрограммированной гибели, и проявляет онкогенный эффект, так как снижает апоптоз [7, 8].

Целью исследования явилось изучение экспрессии продуктов гена bcl-2 в неизменном и патологически измененном эндометрии.

Исследование продуктов гена bcl-2 в слизистой оболочке тела матки проводили с помощью иммуногистохимического метода. Для определения антигенов онкопротеина bcl-2 на парафиновых срезах использовали иммунопероксидазный метод, основанный на использовании немеченых первичных антител, вторичных биотинизированных антител и заранее сформированного авидин-биотинового макромолекулярного комплекса с пероксидазой хрена. Для иммуногистохимических реакций использовали моноклональные антитела к онкопротеину bcl-2 производства Novocastra Laboratories Ltd (2000).

Всего было обследовано 185 пациенток в возрасте от 25 до 82 лет. Все больные были разделены на следующие группы: 62 пациентки с гистологическим диагнозом железистая гиперплазия эндометрия, 32 больных с плоскоклеточной метаплазией эндометрия, 42 женщины с предраковыми изменениями в эндометрии (аденоматозная и атипическая гиперплазия), 34 пациентки страдали раком эндометрия. Материалом для исследования явились парафиновые блоки, содержащие образцы неизменного и патологически измененного эндометрия. В контрольную группу вошли 15 здоровых женщин.

Результаты оценки активности протоонкогена bcl-2 протеина в неизменном, гиперплазированном и неопластическом эндометрии представлены в таблице.

Выявлена существенная разница в экспрессии bcl-2 при гиперплазии, метаплазии и раке эндометрия. При железистой гиперплазии железы эндометрия были одинаково сильно иммунопозитивные, при аденоматозной гиперплазии

Таблица
Уровень bcl-2 при пролиферативных процессах и раке эндометрия

Активность протоонкогена bcl-2	Состояние эндометрия				
	Контрольная группа	Железисто-кистозная гиперплазия	Плоскоклеточная метаплазия	Атипическая гиперплазия	Рак
	n = 15	n = 62	n = 32	n = 42	n = 34
Высокая (> 75)	8	8	-	-	-
Средняя (50-74)	7	52	22	8	6
Слабая (25-49)	-	2	10	24	18
Отсутствие (1-24)	-	-	-	10	10
Всего:	15	62	32	42	34

они становились слабопозитивными и периодически иммунонегативными, тогда как при аденокарциноме эндометрия экспрессия bcl-2, в основном, умеренная и слабая и обнаруживается, главным образом, в высоко-дифференцированных опухолях, в то время как низко-дифференцированные аденокарциномы все bcl-2 иммунонегативные.

Прогрессирующая тенденция к снижению экспрессии bcl-2 от доброкачественного состояния эндометрия, включая пролиферативную стадию, плоскоклеточную метаплазию и гиперплазию, к аденокарциноме слизистой оболочки тела матки, может свидетельствовать о том, что нормальный дисбаланс между пролиферацией клеток и их гибелью нарушен уже на стадии гиперпластических процессов. При аденокарциноме эндометрия экспрессия bcl-2 протеина наблюдалась в 49 % наблюдений. Причем, с уменьшением степени дифференцировки аденокарциномы, экспрессия bcl-2 протеина прогрессивно снижалась и при низкой дифференцировке опухоли нередко и не определялась.

Существует предположение, что повышение экспрессии bcl-2 может играть роль на ранних стадиях развития гиперпластических изменений в эндометрии, продлевая выживание клеток эндометрия путем ингибирования их апоптической гибели [9]. Приобретение в дальнейшем генетических нарушений может уменьшить зависимость выживаемости поврежденных (дефектных) клеток от bcl-2, что приведет к появлению bcl-2 негативных клонов с более агрессивным фенотипом и развитию из предраковых поражений — инвазивных карцином. Это предположение согласуется с тем фактом, что при аденокарциноме эндометрия высокая дифференцировка опухоли ассоциируется с bcl-2-иммунопозитивностью, а низко-дифференцированные раки чаще bcl-2-иммунонегативные [10].

Таким образом, выявление маркеров нарушения процесса запрограммированной гибели клеток, в частности bcl-2, можно рассматри-

вать в качестве фактора онкологического прогноза развития пролиферативных процессов эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Proliferative and apoptotic status in endometrial adenocarcinoma /Kuwashima Y., Uehara T., Kishi K. et al. //Int. J. Gynecol. Pathol. – 1995. – N 14(1). – P. 5-9.
2. Genetic alterations in the transforming growth factor receptor complex in sporadic endometrial carcinoma /Nakashima R., Song H., Enomoto T. et al. //Gene Expr. – 1999. – N 8(5-6). – P. 341-352.
3. Elagoz, S. Relationship between FIGO grade and AgNOR, S100-positive langerhans cells in endometrial adenocarcinoma /Elagoz S., Arici D.S., Aker H. //Pathol. Int. – 2000. – N 50(8). – P. 616-619.
4. Endometrial hyperplasia and apoptosis following neonatal diethylstilbestrol exposure and subsequent estrogen stimulation in both host and transplanted hamster uteri /Hendry W.J., Zheng X., Leavitt W.W. et al. //Cancer Res. – 1997. – N 57(10). – P. 1903-1908.
5. Clement, P.B. Mullerian adenosarcoma of the uterus: A clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature /Clement P.B., Scully R.E. //Hum. Pathol. – 1990. – Vol. 21. – P. 363-381.
6. Differential expression of antiapoptotic genes in human endometrial carcinoma: bcl-XL succeeds bcl-2 function in neoplastic cells /Crescenzi E., Criniti V., Pianese M. et al. //Gynecol. Oncol. – 2000. – N 77(3). – P. 419-428.
7. Воздействие новых активностей мутантных p53 на клеточный цикл, апоптоз и чувствительность к цитостатикам /Копнин Б.П., Сергеев С.А., Ильинская Г.В., Семенов О.Ю. //Матер. 4-й Рос. онкол. конф. – М., 2000.
8. Новик В.Н., Агроскин Л.А., Папаян Г.В., Соловьева Л.В. //Эксперим. онкол. – Т. 12, № 2. – С. 30-33.
9. Paracrine regulation of menstruation /Bulletti C., De Ziegler D., Albonetti A., Flamigni C. //J. Reprod. Immun. – 1998. – N 39 (1-2). – P. 89-104.
10. Ellinidi, V.N. Investigation of nucleolar organizer region activity in epithelial cells of hyperplastic endometrial carcinoma tissue /Ellinidi V.N., Novik V.I., Pozharisskii K.M. //Vopr. Onkol. – 2000. – N 46(2). – P. 187-190.



ЧИВЧИШ Л.Н., КОЛОМИЕЦ Л.А., МУСАБАЕВА Л.И.
ГУ Научно-исследовательский институт онкологии Томского Научного центра СО РАМН,
г. Томск

ЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Проведен анализ лучевых осложнений после комбинированного лечения с использованием интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) у больных раком тела матки (РТМ) и раком шейки матки (РШМ).

Всего пролечены 50 пациенток, из них 30 больных РТМ Iб-II стадии, средний возраст которых составил $57 \pm 3,5$ лет, средний период наблюдения 24,6 месяцев (6-38 месяцев) и 20 больных РШМ Iб-IIа стадий, средний возраст $41 \pm 2,5$ лет, средний период наблюдения 19,8 месяцев (8-36 месяцев). Контрольную группу составили 65 больных РШМ и 38 больных РТМ, которым было проведено комбинированное лечение без ИОЛТ.

Всем больным РТМ выполнена экстирпация матки с придатками, а пациенткам с РШМ – расширенная экстирпация матки с придатками. Во время операции проведено интраоперационное облучение культи влагалища пучком быстрых электронов 6 МЭВ излучением малогабаритного бетатрона в разовой дозе 10 Гр, что соответствует 24,8 Гр фотон-эквивалентной дозы (41,4 усл. ед. ВДФ). Процедура проводилась с экранированием мочевого пузыря и прямой кишки пластинами из дюралюминия. Всем больным раком тела матки в послеоперационном периоде проведена гамма-терапия в стандартном режиме фракционирования дозы: РОД – 2,0 Гр, 5 фракций в неделю. СОД 44-46 Гр на область параметрия. Курсовая суммарная доза, с учетом ИОЛТ 10 Гр и длительности перерыва в лечении после операции соответствовала 60 Гр по изоэффекту.

Из 20 больных РШМ, четырем пациенткам с Iб стадией с благоприятными факторами прогноза проведено только хирургическое лечение с ИОЛТ 10 Гр. Остальным пациенткам проведен курс предоперационной внутриполостной кон-

тактной лучевой терапии в СОД 20 Гр, операция с ИОЛТ и последующей ДГТ в СОД 30-34 Гр на параметрий. Курсовая доза смешанного облучения ИОЛТ и ДГТ у 16 больных раком шейки матки составила 60-65 Гр по изоэффекту. Особенностью этой группы явилось смещение дистанционной гамма-терапии в послеоперационный период и дополнение ДГТ внутривнутриполостным компонентом. Пяти пациенткам со стадией Iб проведен предоперационный курс сочетанной лучевой терапии: внутривнутриполостной (точка А) в СОД 20 Гр и ДГТ на параметрий (точка В) в СОД 20-26 Гр. Семи пациенткам радикальная операция с ИОЛТ 10 Гр дополнена послеоперационной гамма-терапией в СОД на параметрий (точка В) 40-44 Гр, по изоэффекту, с учетом ИОЛТ 10 Гр, СОД составила 60 Гр.

В группе больных РШМ, которым было проведено оперативное лечение с ИОЛТ без добавления лучевого компонента в пред- и послеоперационном периоде, лучевых реакций не наблюдалось. Больные РШМ и РТМ, получившие предоперационный курс сочетанной лучевой терапии, либо ДГТ в послеоперационном периоде, имели ранние лучевые реакции в виде циститов – 25 %, ректитов – 5 %. В контрольной группе эти осложнения составили, соответственно, 42,8 % и 53,5 %.

Таким образом, у больных РШМ, которым было проведено только хирургическое лечение с ИОЛТ, ранних лучевых реакций не отмечено. У больных РШМ и РТМ, получивших комбинированное лечение с ИОЛТ, отмечались более низкие показатели лучевых осложнений, по сравнению с контрольной группой. У больных РШМ лучевые осложнения в большей степени были обусловлены проведением предоперационного курса внутривнутриполостной и дистанционной гамма-терапии.

ЧУРУКСАЕВА О.Н., КОЛОМИЕЦ Л.А., УРАЗОВА Л.Н., СЕВОСТЬЯНОВА Н.В.
ГУ Научно-исследовательский институт онкологии Томского Научного центра СО РАМН,
г. Томск

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ (HPV) ИНФЕКЦИЯ И ПАТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Проблема профилактики, выявления и лечения больных раком шейки матки, несмотря на достигнутые успехи, про-

должает оставаться актуальной. Аналитический обзор публикаций по проблеме этиопатогенеза патологических состояний шейки мат-

ки свидетельствует о важной роли в данном процессе экзогенных факторов, в частности, генитальной папилломавирусной инфекции (HPV).

Нами было обследовано 923 пациентки в возрасте 16-78 лет на наличие HPV 16/18-инфекции, обратившихся на консультативный прием в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Все обследованные были разделены на 3 группы, каждая из которых подразделялась на две: вирус-положительные и вирус-отрицательные. Первую группу составили 449 больных с фоновыми заболеваниями шейки матки, включающими эрозии (в 12,9 % случаев рецидивирующие), лейкоплакии, эндометриальные кисты шейки матки, полипы цервикального канала, эритроплакии. Доля вирус-инфицированных в первой группе была 14 %. Вторую группу составили 69 больных с предопухолевыми изменениями шейки матки. Из них, 31,6 % пациенток имели диспластические изменения шейки матки 1-2 степени, а 68,4 % женщин – тяжелую дисплазию. Частота встречаемости онкотропных вирусов папилломы среди обследованных этой группы составила 14,5 %. Третью группу составили 73 больных раком шейки матки 1-4 стадий. Удельный вес вирус-положительных больных раком шейки матки составил 18 %. В контрольную группу включены 332 женщины, не имевшие клинических, цитологических, кольпоскопических изменений эпителия шейки матки. Среди них выделено 43 вирусоносителя 16/18 типов вируса папилломы.

Выявлено, что среди обследованных в г. Томске и Томской области частота встречаемости онкотропных вирусов папилломы составила 15 %, причем в 65 % случаев встречался HPV-18, обладающий более агрессивными характеристиками. HPV-16 обнаружен в 25 % случаев и у 10 % обследованных женщин были обнаружены оба онкотропных типа. Более 80 % женщин, инфицированных HPV-инфекцией, находились в возрасте до 50 лет, причем достаточно большой удельный вес вирус-положительных пациенток приходился на возрастную группу 16-30 лет – 30 %.

Анализ клинического течения онкотропной HPV-инфекции выявил, что наиболее частой клинической формой онкотропной HPV-инфекции среди обследованных была латентная (диагностируется только молекулярно-генетическими методами исследования), которая при фоновой патологии шейки матки наблюдалась в 61,9 % случаев, при дисплазиях – в 42,9 %, при раке шейки матки – в 88,9 % случаев. Именно пациентки с латентной инфекцией представля-

ют группу риска по развитию неоплазий шейки матки. Субклиническая форма встречалась в 21,4 %, 42,9 % и 11,1 %, соответственно. Клинически выраженная форма в виде остроконечных папиллом отмечена в 16,7 % случаев с фоновой патологией, в 14,2 % – с дисплазиями, и не наблюдалась у больных вирус-положительным раком шейки матки.

При проведении кольпоскопии выявлено, что наиболее выраженные кольпоскопические признаки злокачественности эпителия шейки матки наблюдались в группе больных раком шейки матки. В данной группе наблюдались сложные сочетанные кольпоскопические картины. У больных вирус-положительным раком шейки матки, по сравнению с вирус-отрицательными пациентками этой группы, в 22 раза чаще встречалась лейкоплакия, в 1,4 раза – поля атипичного эпителия, в 1,3 раза – атипичные сосуды, в 1,3 раза – ацетобелый эпителий. По всей видимости, увеличение кольпоскопических признаков злокачественности эпителия у больных вирус-положительным раком шейки матки обусловлено онкотропным действием HPV-инфекции. Среди вирусоносителей контрольной группы визуальных изменений шейки матки обнаружено не было, однако при кольпоскопии выявлялись воспалительные изменения. Данные изменения исчезали после курса противовоспалительной терапии, и не отмечались при повторной кольпоскопии. При цитологическом исследовании изменений у этих пациенток выявлено не было.

Выявленные уже на стадии вирусоносительства цитологические изменения в эндцервикальных клетках (вакуолизация и деструкция ядра, вакуолизация цитоплазмы) подтверждают существующую теорию вирусного канцерогенеза рака шейки матки, разработанную Suzick J., которая полагает, что цитопатические изменения в клетках являются следствием действия онкогенных вирусов HPV-инфекции.

Таким образом, папилломавирусная инфекция имеет широкий спектр клинических, кольпоскопических и цитоморфологических проявлений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что для своевременного выявления фоновой, предопухолевой патологии и ранних стадий рака шейки матки большое значение имеет диагностика онкотропной папилломавирусной инфекции, а также более тщательное наблюдение за пациентками, инфицированными онкогенными вирусами и входящими в группу риска по развитию рака шейки матки.



ШИМОТКИНА И.Г., ВАЖЕНИН А.В., ЧЕРНОВА Л.Ф.,
 ВАСИЛЬЕВА Т.А., КАНДАКОВА Е.Ю.

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Радиационная онкология»

Южно-Уральского Научного центра РАМН,

Челябинский областной онкологический центр,

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования,

Челябинская государственная медицинская академия,

г. Челябинск

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Нами проведен анализ результатов лечения 74 больных раком яичников III B-c и IV стадий, получивших в плане комплексного лечения лучевую терапию в Челябинском онкологическом центре с 1996 г. по 2001 г. Из них, с III стадией заболевания было 60 больных, с IV стадией — 14. Средний возраст пациенток составил 52,7 года.

В исследуемую группу были включены пациентки только с эпителиальными опухолями различной степени дифференцировки.

Больные получали лечение по двум вариантам: операция, лучевая терапия, ПХТ (39 пациенток); неоадьювантная ПХТ, операция, лучевая терапия, ПХТ (35 пациенток).

Всем больным проведено оперативное лечение в различных объемах. Объем остаточной опухоли в 30 случаях более 2 см в наибольшем размере. Неоадьювантная ПХТ проводилась по схемам CMF, CP, CAP, с расчетом доз препаратов на м², 2-4 курса, с интервалом 3-4 недели. Лучевая терапия включала субтотальное облучение от купола диафрагмы до средней трети бедра по 1,2 Гр, СОД 12 Гр. Дистанционная гамма-терапия локально на малый таз по 2 Гр, СОД 30 Гр. Всем больным, через 3-4 недели после окончания лучевой терапии, была проведена или продолжена ПХТ по выше указанным схемам, 6-8 курсов.

Оценка результатов лечения проводилась в зависимости от стадии заболевания, дифферен-

цировки опухоли и объема остаточной опухоли. По нашим данным, трех- и пятилетняя выживаемость при III стадии заболевания составила 65 % и 35,7 %, соответственно. При IV стадии трехлетняя выживаемость составила 33,3 %, 5 лет не прожила ни одна больная. Зависимости одногодичной выживаемости от стадии заболевания мы не выявили. Одногодичная выживаемость не зависела и от дифференцировки опухоли. При высокой степени дифференцировки опухоли пятилетняя выживаемость составила 100 %, при умеренной и низкой степени дифференцировки — 16,7 % и 16,6 %.

Полученные данные свидетельствуют о том, что выживаемость больных зависит от объема остаточной опухоли. Так, одногодичная выживаемость при отсутствии опухоли и остаточной опухоли менее 2 см составила 100 %, тогда как при опухоли более 2 см — 86,6 %. При остаточной опухоли более 2 см трехлетняя выживаемость была в 2 раза ниже, чем у больных с остаточной опухолью менее 2 см, и составила 33,3 % против 76,9 %. Пятилетняя выживаемость была ниже более чем в 5 раз, и составила 8,3 % против 50 %.

Таким образом, лучевая терапия улучшает результаты лечения распространенных форм рака яичников. На эффективность лечения значительное влияние оказывают стадия заболевания, дифференцировка и объем остаточной опухоли.

ШЛЕГЕЛЬ Г.Н., ШЛЕГЕЛЬ А.П.
МУЗ Бийский онкологический диспансер,
г. Бийск

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КВЧ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В основу клинического применения высокочастотных магнитных волн в онкологии положены многочисленные биофизические и экспериментальные данные, основанные на активации неспецифической резистентности организма при онкологических заболеваниях,

повышении эффективности специальных методов лечения (химиолучевой терапии) путем снижения токсических реакций и поддержания стабильных показателей крови. Отсутствие прямого онкостимулирующего влияния КВЧ-терапии позволило широко применять этот метод в онко-



логической практике. В онкологическом диспансере г. Бийска метод применяется с 1994 года.

Проведен анализ результатов лечения 82 больных с лейкопенией, при проведении курсов химиотерапии. Лечение больные получали на аппарате Явь-1, с длиной волны 5,6 МГц (до 50 МГц) и 7,1 МГц (± 100 МГц) на область грудины в проекции II-го и III-го межреберья, длительность сеанса КВЧ-терапии – от 15 до 45 минут, в зависимости от общего состояния больного и степени лейкопении. Отмечено, что у 67 больных (81,7 %) падения числа лейкоцитов при проведении химиотерапии не наблюдалось.

У 11 больных (9,8 %), в связи со стойкой лейкопенией, несмотря на проведение КВЧ-терапии, пришлось присоединить лечение на аппара-

те АЛМА (общая магнитотерапия) в режиме – время от 12 минут до 20 минут; частота от 4-х до 7-ми, напряженность – 15 Эрг, количество сеансов – в зависимости от продолжительности курса химиотерапии. У 4-х больных (3,5 %), несмотря на проведение КВЧ-терапии и общей магнитотерапии, стойкая лейкопения сохранялась. Гемостимулирующая лекарственная терапия (пентоксил, нуклеинат натрия, метилурацил) проводилась всем больным.

Таким образом, метод КВЧ-терапии позволяет повысить эффективность проведения химиотерапии, особенно у больных со сниженным иммунитетом, за счет активации неспецифической резистентности организма, и заслуживает внимания для применения в клинической практике.





ОГЛАВЛЕНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

АРТЫМУК Н.В., ШАКИРОВА Е.А.
ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ
И ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОК
С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ5

*БАЖЕНОВА Л.Г., ПОКАЧАЛОВА М.В., БЕЛОВ В.Н.,
ПРОМЗЕЛЕВА Н.В., ПРОМЗЕЛЕВ Е.Г., ГРАЧЕВА Л.М.,
ГОЛОВНИНА И.В., БЕЛОГОРЛОВА Т.И.*
СОДЕРЖАНИЕ АЛЬФА-2 МАКРОГЛОБУЛИНА
И АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ
АЛЬФА-2 ГЛИКОПРОТЕИНА
ПРИ ОПУХОЛЯХ И ОПУХОЛЕВИДНЫХ
ОБРАЗОВАНИЯХ ЯИЧНИКОВ8

*БОЧКАРЕВА Н.В., КОЛОМИЕЦ Л.А.,
КОНДАКОВА И.В., СТУКАНОВ С.Л., СТАРОВА А.Б.*
ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ
В СОЧЕТАНИИ С МИОМОЙ МАТКИ10

*ГУЛЯЕВА Л.Ф., ЗАХАРОВА Л.Ю., МИХАЙЛОВА О.Н.,
ПРУДНИКОВ А.В., БАРКОВ Е. С., ГЕРАСИМОВ А.В.,
ТАРХОВ А.В., КРАСИЛЬНИКОВ С.Э.*
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ
БИОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ15

ТЕЗИСЫ

АБРАМОВА И.Г., ШЛЕГЕЛЬ А.П.
РАК ШЕЙКИ МАТКИ В БИЙСКОЙ
МЕДИКО-ГЕОГРАФИЧЕСКОЙ ЗОНЕ25

*АНТОНОВА Л.В., ГОДЕНОВА Н.В.,
ЗЕМНЮКОВА Н.А., ДУДКИНА Н.Е.*
ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ОРТОФЕНАНТРОЛИНОВОГО ТЕСТА
В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ДВС КРОВИ
У ПАЦИЕНТОК С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ ...26

*АНТОНОВА Л.В., БЕЛОВ Е.А., НЕУДАХИНА Л.А.,
ГОДЕНОВА Н.В., ТЮХАЕВА Н.П., ЗЕМНЮКОВА Н.А.*
ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОПУХОЛЕВОГО
МАРКЕРА СА 12527

АРТЫМУК Н.В., МАГАРИЛЛ Ю.А.
ОЖИРЕНИЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ...27

*БАЙБУЛАТОВ Р.А., БЕЛОВ Е.А.,
ЕРЕМИНА Н.А., ДЕМЧУК З.М.*
СИНХРОННЫЕ И МЕТАХРОННЫЕ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ
ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ
И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ28

БЕЛОВ Е.А., МАГАРИЛЛ Ю.А., ЕРЕМИНА Н.А.
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ
СФЕРЫ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ29

БЕХТЕРЕВА С.А., ВАЖЕНИН А.В., ВАСИЛЬЕВА Т.А.
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА
ПРИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЯХ РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН30

БЫКОВА Н.А., МАТВЕЕВА Л.М.
АКТУАЛЬНОСТЬ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ
В БИЙСКОМ РЕГИОНЕ31

*ВАЙМАН Е.Ф., МИТЮХИН А.В.,
ФИВКОВ О.А., ФРОЛКОВ Э.В.*
КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ
ПОДГОТОВКА К ДИСТАНЦИОННОЙ
ГАММА-ТЕРАПИИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ32

*ВАСИЛЬЕВА Т.А., КАНДАКОВА Е.Ю.,
КВЕЛАДЗЕ В.В., ВАЖЕНИН А.В.,
ЧЕРНОВА Л.Ф., ЖАРОВ А.В.*
ИНДУКЦИОННАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ33

ДЕМЬЯНОВ В.С., ПОКАЧАЛОВА М.В., БЕЛОВ В.Н.
ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО
РАКА ЯИЧНИКОВ34

ДОЛГИХ В.Т., МИХАЙЛОВА Н.А., ТРЕЩЕВА Т.В.
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО
ИЗЛУЧЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПРЕДРАКОВОЙ
ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ35

ЖАРОВ А.В., ВАЖЕНИН А.В.
КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ
РАКА ВУЛЬВЫ36

*ЗАХАРОВА Л.Ю., ГУЛЯЕВА Л.Ф., ГЕРАСИМОВ А.В.,
ТАРХОВ А.В., КРАСИЛЬНИКОВ С.Э.*
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ
ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВЕДЕНИЯ
КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ37

*КАНДАКОВА Е.Ю., ВАЖЕНИН А.В.,
ВАСИЛЬЕВА Т.А., КВЕЛАДЗЕ В.В., ЧЕРНОВА Л.Ф.*
ИНДУКЦИОННАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ
КАК КОМПОНЕНТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ЗАПУЩЕННЫХ ФОРМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ,
ЭНДОМЕТРИЯ, ВУЛЬВЫ, ВЛАГАЛИЩА
У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА38



<i>КОЛОМИЕЦ Л.А., ЧУРУКСАЕВА О.Н., УРАЗОВА Л.Н., СЕВОСТЬЯНОВА Н.В.</i> ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ КЛЕТОК У ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ (HPV) ИНФЕКЦИЕЙ	39	<i>НЕЧУНАЕВА Т.Г., БЛЮМЕНБЕРГ А.Г., ЛАЗАРЕВ А.Ф., МАЛИКОВА Л.В.</i> «СПАСИТЕЛЬНАЯ» ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ	50
<i>КОЛОМИЕЦ Л.А., ЧУРУКСАЕВА О.Н.</i> ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	41	<i>ПАШОВ А.И., БУЛЫГИН Г.В., ДЫХНО Ю.А., ЦХАЙ В.Б.</i> МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНИ ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ	51
<i>КАРНАУХ П.А., ВАЖЕНИН А.В., ВАСИЛЬЕВА Т.А., БЕХТЕРЕВА С.А., КВЕЛАДЗЕ В.В.</i> ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТЕРМОТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ЧЕЛЯБИНСКОГО ОБЛАСТНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА	42	<i>ПАШОВ А.И., БУЛЫГИН Г.В., ЦХАЙ В.Б., ДЫХНО Ю.А., ПЛАТОНОВА Л.Н.</i> ХАРАКТЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И В ТКАНИ ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЭНДОМЕТРИЯ	54
<i>КУЗНЕЦОВА И.Ю., МАГАРИЛЛ Ю.А., КОЛОМИЕЦ Л.А.</i> ОСЛОЖНЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ IIВ-IIIV СТАДИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ	43	<i>ПАШОВ А.И., ТИТОВА Н.М., ЦХАЙ В.Б., КАМЗАЛАКОВА Н.И.</i> НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОК С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ	56
<i>ЛАЗАРЕВА Д.Г., ЛАЗАРЕВ А.Ф., ЦИВКИНА В.П., КРАСИЛОВА А.А.</i> ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ	44	<i>ПИСКУНОВ В.П.</i> МЕСТНЫЕ РЕЦИДИВЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ	58
<i>ЛАЗАРЕВА Д.Г., КРАСИЛОВА А.А., НЕЧУНАЕВА Т.Г., ТЕРЕХОВА С.А.</i> ЧАСТОТА, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ЯИЧНИКОВ	44	<i>ПИСКУНОВ В.П.</i> ОРГАНОСБЕРЕГАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	59
<i>ЛАЗАРЕВА Д.Г., ЛАЗАРЕВ А.Ф., ЦИВКИНА В.П., ЛАЗАРЕВ С.А.</i> АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНО- МНОЖЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ С ПОРАЖЕНИЕМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ	45	<i>ПИСКУНОВ В.П.</i> ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ	60
<i>ЛЕБЕДЕВА В.А., КУЛЕШОВ В.М., САФРОНОВ И.Д., ТРУНОВ А.Н., ПУШКАРЕВ С.В.</i> ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С РАКОМ ЯИЧНИКОВ	46	<i>ПОПОВ А.Н.</i> ОПУХОЛИ МАТКИ КАК ВАРИАНТ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО	61
<i>МАГАРИЛЛ Ю.А., МИРОНОВ С.Б., ФИВКОВ О.А.</i> ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КИСТОЗНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ	47	<i>ПОЧОС Е.В., БОГДАНКЕВИЧ Н.В.</i> ЛЕЧЕНИЕ МИОМЫ МАТКИ СОЧЕТАНИЕМ ФИТОТЕРАПИИ И КВЧ-ТЕРАПИИ	62
<i>МАЛИКОВА Л.В., ЛАЗАРЕВ А.Ф., НЕЧУНАЕВА Т.Г.</i> ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ И ИХ КОМПЛЕКСОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ	48	<i>СМИРНОВА Г.Ф., ФЕТИСОВА Т.И., ЛОПАТИН О.Л., МОЛЕВА Н.И.</i> БОЛЬНЫЕ С МИОМОЙ МАТКИ КАК ГРУППА ПОВЫШЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ	63
<i>МИХАЙЛОВА Н.А., ДОЛГИХ В.Т.</i> РОЛЬ КОФАКТОРОВ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ПРИРОДЫ В РАЗВИТИИ ПРЕДРАКА И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	49	<i>ТАМАРКИНА Е.И., КОРОБКИНА О.В., ВОРОНИН А.И.</i> РЕАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В УСЛОВИЯХ РАДИОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ	64
<i>МИХАЙЛОВА Н.А., ДОЛГИХ В.Т., БУТОВА Е.А.</i> ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА У ПАЦИЕНТОК С ПРЕДРАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ	50	<i>СТАРОВА А.Б., КОЛОМИЕЦ Л.А., БОЧКАРЕВА Н.В.</i> ОСОБЕННОСТИ АРОМАТАЗНОЙ АКТИВНОСТИ И РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМЕТРИЯ	64



<i>ЧЕРНОВА Л.Ф., ВАЖЕНИН А.В., ШИМОТКИНА И.Г., КАНДАКОВА Е.Ю., ВАСИЛЬЕВА Т.А.</i> АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ВУЛЬВЫ	66	<i>ЧУРУКСАЕВА О.Н., КОЛОМИЕЦ Л.А., УРАЗОВА Л.Н., СЕВОСТЬЯНОВА Н.В.</i> ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ (HPV) ИНФЕКЦИЯ И ПАТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ	69
<i>ЧЕРНЫШОВА А.Л., КОЛОМИЕЦ Л.А.</i> ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ VCL-2 В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ . . .	67	<i>ШИМОТКИНА И.Г., ВАЖЕНИН А.В., ЧЕРНОВА Л.Ф., ВАСИЛЬЕВА Т.А., КАНДАКОВА Е.Ю.</i> АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	71
<i>ЧИВЧИШ Л.Н., КОЛОМИЕЦ Л.А., МУСАБАЕВА Л.И.</i> ЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	69	<i>ШЛЕГЕЛЬ Г.Н., ШЛЕГЕЛЬ А.П.</i> ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КВЧ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	71





ДЛЯ ЗАМЕТОК