

6. Фищенко Ф. Я., Жанаспаев А. М. Лечение закрытых переломов ключицы методом скелетного вытяжения/ Ф. Я. Фищенко, А. М. Жанаспаев // Ортопед., травмат. и протезир. - 1980. - № 2. - С. 61 - 67.

7. Черныш В. Ю. Возможности чрескостного остеосинтеза в лечении повреждений ключицы и акромиально-ключичного сочленения / В. Ю. Черныш, А. Я. Лобко, В. Ю. Чернецкий, В. Д. Приколота //Сб. научных трудов XV съезда травматологов-ортопедов Украины. - Днепропетровск, 2010. - С. 227.

8. Юмашев Г. С. Травматология и ортопедия / Г. С. Юмашев. - М.: Медицина, 1983. - С. 260-264.

9. Chapman Michel W. Operative Orthopedics.- N.Y., 1993.- Volume 3. - 397 p.

Работа поступила в редакцию 19.02.2014 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.11-006.6-036.22-07

В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин, О. В. Кузнецова

САНОГЕНЕЗ У БОЛЬНЫХ С ПЛАТИНОРЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Одесский национальный медицинский университет

Реферат. В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин, О. В. Кузнецова. **САНОГЕНЕЗ У БОЛЬНЫХ С ПЛАТИНОРЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ.** В статье проведен анализ чувствительности аденокарциномы яичников стадии IC-IIIС к адъювантной химиотерапии препаратами платины в зависимости от состояния системы оксида азота в организме пациенток, являющегося одним из маркеров состояния системы саногенеза. Анализ 210 клинических случаев рака яичников показал отсутствие достоверной корреляции между стадией заболевания, клинико-anamnestическими характеристиками больных раком яичников и чувствительностью опухоли к препаратам платины. При этом было выявлено достоверное снижение активности системы оксида азота у больных с аденокарциномой яичников, рефрактерной к препаратам платины, что является свидетельством достоверного снижения саногенеза у таких больных. Состояние саногенеза в организме пациенток с раком яичников влияет на чувствительность либо рефрактерность опухоли к химиотерапии препаратами платины.

Ключевые слова: рак яичников, лечение, платинорефрактерность, саногенез.

Реферат. В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин, О. В. Кузнецова. **САНОГЕНЕЗ У ХВОРИХ НА ПЛАТИНОРЕФРАКТЕРНИЙ РАК ЯЄЧНИКІВ.** В статті проведений аналіз чутливості аденокарциноми яєчників стадії IC-IIIС до ад'ювантної хіміотерапії препаратами платини в залежності від стану системи оксиду азота в організмі пацієнток, що є одним з маркерів стану системи саногенезу. Аналіз 210 клінічних випадків раку яєчників показав відсутність достовірної кореляції між стадією захворювання, клініко-anamnestичними характеристиками хворих на рак яєчників і чутливістю пухлини до препаратів платини. При цьому було виявлено достовірне зниження активності системи оксиду азота у хворих на аденокарциному яєчників, яка рефрактерна до препаратів платини, що є підтвердженням достовірного зниження саногенезу у таких хворих. Стан саногенезу в організмі пацієнток хворих на рак яєчників впливає на чутливість або рефрактерність пухлини до хіміотерапії препаратами платини.

Ключові слова: рак яєчників, лікування, платинорефрактерність, саногенез.

Summary. V. G. Dubinina, A. I. Rybin, O. V. Kuznetsova. **SANOGENESIS IN PATIENTS WITH THE PLATINOREFRACTORY OVARIAN CANCER.** The authors analyze the sensitivity of ovarian adenocarcinoma stage IC-IIIC to adjuvant chemotherapy with platinum depending on the state of the system of nitric oxide, which is one of the markers of the system state sanogenesis, in the body of patients. Analysis of 210 clinical cases of ovarian cancer showed no significant correlation between the stage of the disease, clinical and anamnestic characteristics of ovarian cancer patients and tumor sensitivity to platinum drugs. It was found a significant decrease in the activity of nitric oxide in patients with adenocarcinoma of the ovary, refractory to platinum drugs, that is an evidence of significant reduction of sanogenesis in such patients. Sanogenesis condition in the ovarian cancer patients affects the sensitivity of patients or refractoriness of tumor to chemotherapy with platinum.

Keywords: ovarian cancer, treatment, refractoriness to platinum, sanogenesis.

Актуальность работы. Проблема диагностики и лечения злокачественных новообразований яичников является одним из самых трудных разделов онкогинекологии. У большинства больных раком яичников (РЯ) заболевание выявляется на поздних стадиях, а результаты их лечения остаются неутешительными. Несмотря на высокую чувствительность многих современных методов диагностики, их специфичность недостаточна для дифференциации доброкачественного и злокачественного процессов в яичниках [1; 2; 4; 7]. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения РЯ стадий IB-IIIС является оперативное вмешательство с последующим курсом послеоперационной химиотерапии. При этом, препаратом выбора в настоящее время (а по мнению большинства ученых, - и в ближайшие 30-40 лет) являются препараты платины. Известно, что платина, обладающая мощным цитостатическим эффектом, действует системно и вызывает ряд так называемых побочных эффектов (side-effects). При этом цитостатический эффект платины реализуется посредством такого варианта гибели клеток, как некроз, приводя к системной интоксикации и, следовательно: - отказу от дальнейшего лечения со стороны пациентки; - отказу от дальнейшего лечения пациентки со стороны врача; - невозможности продолжения терапии ввиду декомпенсации одной из систем организма пациентки. Данные обстоятельства приводят к нарушению необходимых лечебных доз применяемого препарата, и, следовательно, являются одной из причин неэффективности проводимого лечения и высокой летальности больных с РЯ [11; 13].

Не без оснований можно говорить, что в таком случае страдают и процессы саногенеза, являющегося по мнению Г.И. Крыжановского процессом ликвидации патологических процессов в органах и тканях организма человека [6].

Несмотря на то, что РЯ относится к числу наиболее чувствительных к химиотерапии опухолей, до 40% пациенток с данным заболеванием являются первично-резистентными к платиновой химиотерапии. Даже при выполнении оптимальной циторедуктивной операции и дальнейшем назначении химиотерапии препаратами платины (химиотерапия первой линии) с достижением эффекта полной регрессии и нормализации уровней опухолевых маркеров, 5-летняя выживаемость больных РЯ III стадии составляет 20-25 %, а IV стадии – не превышает 10%. Это означает, что, несмотря на отсутствие клинических признаков заболевания, у подавляющего большинства больных в первые 2-3 года после окончания химиотерапии первой линии следует ожидать прогрессирование заболевания. Частота объективного эффекта колеблется в пределах 10-25%, а медиана продолжительности жизни составляет 7-18 месяцев [8].

В зависимости от сроков прогрессирования болезни принято выделять следующие типы опухолей: платинорефрактерные (опухоли, прогрессирующие во время химиотерапии первой линии с включением препарата платины), платинорезистентные (опухоли, прогрессирующие в течение 6 месяцев после окончания химиотерапии первой линии с включением препарата платины) и платиночувствительные (опухоли, прогрессирующие более чем через 6 месяцев после окончания химиотерапии первой линии).

Таким образом, причина ненадежности индивидуального прогноза последствий строго идентифицированных маркеров патологий достаточно очевидна, и связана с индивидуальными особенностями формирования систем, обеспечивающих устойчивость (или чувствительность) организма к идентифицируемому причинному фактору [6].

Учитывая вышесказанное, прогнозирование чувствительности опухолей

яичника к препаратам платины является одной из актуальных проблем современной онкогинекологии.

Целью настоящей работы явился сравнительный анализ чувствительности аденокарциномы яичников стадии IC-IIIС к адъювантной химиотерапии препаратами платины в зависимости от состояния системы оксида азота в организме пациенток, являющегося одним из маркеров состояния системы саногенеза.

Материал и методы исследования. С 2007 года на базе отделения онкогинекологии Одесского областного онкологического диспансера был проведен сравнительный анализ 210 клинических случаев рака яичников стадии IC-IIIС, которым была выполнена оптимальная либо субоптимальная циторедуктивная операция в объеме пангистерэктомии I типа, оментэктомии с последующей адъювантной химиотерапией препаратами платины. Во всех случаях гистологическим вариантом РЯ была аденокарцинома. Отбор больных для исследования осуществлялся по принципу «случай-контроль». До начала специального лечения всем пациенткам было проведено анкетирование с целью определения клинико-анамнестических характеристик заболевания, а также оценка состояния системы оксида азота. Критерием деления пациенток на группы была выбрана чувствительность РЯ к препаратам платины. Первую группу составили 130 пациенток с рецидивом РЯ, возникшим на фоне проведения курсов лечебной ПХТ. Вторую группу составили 70 пациентки с отсутствием рецидива заболевания в течение шести месяцев наблюдения после окончания лечения. Исследование проводилось по схеме «случай-контроль». Критерием резистентности к препаратам платины служила регистрация рецидива РЯ путем выполнения компьютерной томографии органов малого таза и определения уровней СА-125 и HE4 в крови в течение 6 месяцев наблюдения.

Состояние системы оксида азота оценивали по величинам его основного метаболита – NO₂⁻ в плазме крови и моче. Определение проводили по методике, в основу которой положен способ определения конечного стабильного продукта неферментативного окисления NO, нитрит – аниона [NO₂⁻], образующегося в результате взаимодействия NO с водой, что дает возможность судить о качестве образованного оксида азота. Для обнаружения [NO₂⁻] использовали реактив Грисса (раствора сульфаниламида и N-нафтил этилендиамина дигидрохлорида в 30% ледяной уксусной кислоте) в качестве цветообразующего реагента (дает малиновое окрашивание при наличии NO₂ в жидкостях). Полученные результаты соотносили со стандартной калибровочной кривой, полученной на основе серийных разведений растворов нитрита натрия в диапазоне концентраций от 10 до 1000 мкмоль. Содержание NO₂⁻ в биологических жидкостях рассчитывали по формуле:

$$\text{NO}_2 \text{ (мкмоль/л)} = \frac{\text{Еиссл.} \times K(\text{NaNO}_2) \text{ мкмоль/л}}{\text{ЕстNaNO}_2}$$

Где, Еиссл. и Ест. – поглощение исследуемой пробы и стандартного образца соответственно;

K – концентрация NaNO₂, рассчитанная по калибровочной кривой.

В качестве объекта гистохимических исследований использовались столбики яичниковой ткани, полученные посредством биопсии яичниковой ткани. Полученный материал фиксировался 4% раствором параформальдегида на протяжении 24 часов. Из фиксированного материала изготавливались криостатные срезы толщиной 11 мкм. на полученных срезах по прописи Д.Э. Коржевского (1996) определялась активность маркера NO-синтазы. Полученные препараты изучались с помощью светового микроскопа. Оценка результатов гистохимических реакций осуществлялась по количеству, размерам и цветности гранул фармазанов следующим образом:

- серое, серовато-желтое окрашивание мелких гранул фармазанов свидетельствует о следовой активности NO-синтазы в ткани яичников;
- серо-желтое окрашивание мелких и средних гранул фармазанов говорит о слабой активности NO-синтазы в ткани яичников;
- желтое, желто-коричневатое окрашивание мелких и средних гранул фармазанов означает, что тканевая активность NO-синтазы умеренная;
- желто-коричневое, коричневое окрашивание средних гранул фармазанов является показателем высокой активности NO-синтазы в ткани яичников.

По характеру локализации гранул выделяли следующие факторы:

- наличие изучаемых гранул по внутреннему контуру сосудов является показателем активности эндотелиальной NO-синтазы в ткани яичников;

- окрашивание цитоплазмы стромальных и эпителиальных клеток – свидетельствует о суммарной активности макрофагальной и эндотелиальной NO-синтазы.

Оценка активности NO-синтазы проводилась по всей площади изготовленного препарата. Полученные результаты подвергались статистической обработке.

Результаты исследования. Средний возраст пациенток составил $56 \pm 9,3$ лет и достоверно не отличался между группами. Сравнительный анализ распределения РЯ по стадиям в обеих группах показал отсутствие достоверных различий между исследуемыми группами (табл. 1).

Таблица 1

Распределение стадий РЯ у больных исследуемых групп, абс. (%)

Стадия РЯ	I группа (n=130)	II группа (n=70)	P
IC	11 (8,5%)	6 (8,6%)	> 0,05
IIA	10 (7,7%)	6 (8,6%)	> 0,05
IIB	12 (9,2%)	8 (11,4%)	> 0,05
IIC	14 (10,8%)	7 (10,0%)	> 0,05
IIIA	24 (18,5%)	14 (20,0%)	> 0,05
IIIB	26 (20,0%)	14 (20,0%)	> 0,05
IIIC	33 (25,4%)	15 (21,4%)	> 0,05

Анализ клинико-анамнестических характеристик пациенток обеих групп показал достоверное отсутствие различий по всем исследуемым показателям (табл. 2). Исключением явился лишь такой показатель, какотягощенный семейный анамнез.

Таблица 2

Клиническая характеристика групп больных

Рассматриваемый критерий	I группа (основная) n=130		II группа (контрольная) n=70		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Профессиональные вредности	69	53,1	34	48,6	>0,05
Нарушения индекса массы тела	28	21,5	17	24,3%	>0,05
Нарушения менструальной функции	55	42,3	29	41,4	>0,05
Отягощенный репродуктивный анамнез	11	34,4	27	38,6	>0,05
Отягощенный семейный анамнез	34	26,2	51	72,9	<0,05
Сопутствующая эндокринная патология	42	32,3	23	32,9	>0,05
Сопутствующая патология молочных желез	33	25,4	18	25,7	>0,05
Сопутствующая патология органов желудочно-кишечного тракта	21	16,2	11	15,7	>0,05

Достоверно более высокую чувствительность к препаратам платины у пациенток с наследственной предрасположенностью к развитию РЯ отмечает ряд отечественных и зарубежных авторов. Таким образом, полученные данные позволяют говорить о том, что исследуемые группы были сформированы рандомизированно и могут быть сравнимы.

Сравнительный анализ состояния системы оксида азота в организме больных РЯ, рефрактерных и чувствительных к химиотерапии препаратами платины показал следующее (табл. 3).

Таблица 3

Содержание нитритов в плазме крови и моче ($M \pm m$)

<i>Исследуемая среда</i>	<i>I группа (n=130)</i>	<i>II группа (n=70)</i>	<i>Достоверность P</i>
Плазма крови	7,2 $\pm$ 1,7 мкмоль/л	14,7 $\pm$ 2,5 мкмоль/л	P<0,05
Моча	3,3 $\pm$ 0,8 мкмоль/л	3,4 $\pm$ 0,4 мкмоль/л	p>0,05

При анализе активности оксида азота в крови пациенток первой группы было обнаружено, что средняя концентрация нитритов в плазме крови больных РЯ с рефрактерностью опухоли к химиотерапии препаратами платины составила 7,2 $\pm$ 1,7 мкмоль/л, тогда как в группе больных без выявленного рецидива опухоли (чувствительных к препаратам платины) – 14,7 $\pm$ 2,5 мкмоль/л, т.е. наблюдаемое различие статистически достоверно. Более того, сравнение активности оксида азота в моче пациенток обеих групп не выявило достоверного различия этих показателей. Содержание нитритов в моче женщин первой группы составило 3,9 $\pm$ 0,6 мкмоль/л, тогда как концентрация данного метаболита оксида азота в моче больных РЯ, чувствительных к платиновой химиотерапии, была равна 4,1 $\pm$ 0,4 мкмоль/л. Данное обстоятельство позволяет говорить о том, что различная активность оксида азота в плазме крови пациенток обеих групп не является результатом усиления экскреции метаболитов данного вещества мочевыделительной системой, либо отличий в содержании прекурсоров NO в рационах питания.

При гистохимической оценке активности NO-синтазы в сосудах опухолевой яичниковой ткани больных, чувствительных к препаратам платины, определялись мелкие сероватые, с легким желтоватым оттенком, гранулы диформаза. Гранулы были рассеяны ближе к внутреннему контуру сосуда. Эпителий слизистой оболочки характеризовался наличием части клеток с серовато-желтой или серовато-коричневой окраской цитоплазмы. В остальных клетках контур тела обозначен мелкими сероватыми гранулами. В строме ткани яичников определялись поля серовато-коричневой диффузной окраски, на фоне которой имелись клетки с телами, контурированными мелкими сероватыми или черными гранулами. Также определялись отдельные железистые крипты, в которых тела части клеток имели желтоватый контур. В первой группе распределение активности NO-синтазы в ткани яичников было следующим (табл. 4).

Таблица 4

Активность оксида азота в яичниковой ткани, абс. (%)

<i>Активность NO-синтазы</i>	<i>I группа (n=130)</i>	<i>II группа (n=70)</i>	<i>Достоверность P</i>
Высокая активность	-	11 (15,7%)	p<0,05
Умеренная активность	-	28 (40,0%)	p<0,05
Слабая активность	11 (8,5%)	31 (44,3%)	p<0,05
Следовая активность	41 (31,5%)	-	p<0,05
Отсутствие активности	78 (60,0%)	-	p<0,05

Высокая тканевая активность оксида азота в первой группе не наблюдалась, а во второй группе составила 15,7% (11 женщин). Умеренная активность NO-синтазы в ткани яичников была выявлена у 28 (40,0%) пациенток с аденокарциномой яичников, чувствительной к химиотерапии препаратами платины, тогда как в группе больных с рефрактерными к платине опухолями умеренной активности оксида азота в ткани яичников выявлено не было. При этом слабая и следовая активность оксида азота были зарегистрированы у 11 (8,5%) и 41 (31,5%) больных первой группы соответственно, тогда как отсутствие активности NO-синтазы было выявлено в 60,0% (78 пациенток) случаев. В то же время, умеренная и слабая активность NO-синтазы отмечалась у 11 (15,7%) и 28 (40,0%) пациенток второй группы соответственно. Следовая либо отсутствие активности оксида азота не отмечались ни в одном случае в группе больных РЯ без выявленного рецидива в течение 6 месяцев наблюдения.

Следует отметить, что у женщин, у которых при гистологическом исследовании выявлялась: сочность окраски ядер и выраженность цитоплазмы клеток стромы; визуальный эффект нагромождения ядер цитоплазмы; неправильность конфигурации расширенных крипт, что явилось основанием для диагностики у них пролиферативных процессов ткани яичников, проведение гистохимического исследования активности NO-синтазы показало следующее. В просвете сосудов и в лакунах определялись эритроциты желтовато-коричневой или коричневой окраски. Строма проявляла сероватую диффузную окраску, на фоне которой видны клетки с серовато окрашенной цитоплазмой, имеющей мягкий желтоватый оттенок. В деформированных клетках цитоплазма эпителиоцитов сероватой, но более густой, чем в строме, окраски, с легким розоватым оттенком. Обследование пациенток, у которых пролиферация яичниковой ткани дополнялась наличием полипозных разрастаний по внутренней оболочке капсулы, не выявило отличий активности NO-синтазы по отношению к вышеприведенному описанию. Единственной особенностью данных случаев было наличие в строме ткани яичников отдельных вытянутых клеток, цитоплазма которых имела диффузную, желтовато-коричневатую окраску цитоплазмы.

Выводы

1. В исследуемых группах не было выявлено достоверной корреляции между стадией заболевания, клинико-анамнестическими характеристиками больных раком яичников и чувствительностью опухоли к препаратам платины.
2. Общая активность оксида азота у больных аденокарциномой яичников, рефрактерных к платиновой химиотерапии, достоверно ниже таковой в группе пациенток с аденокарциномой яичников, чувствительной к терапии препаратами платины.
3. Местная активность оксида азота у больных аденокарциномой яичников, рефрактерных в платиновой химиотерапии, достоверно ниже таковой в группе пациенток с аденокарциномой яичников, чувствительной к терапии препаратами платины.
4. Выявленное достоверное снижение активности системы оксида азота у больных с аденокарциномой яичников, рефрактерной к препаратам платины, является свидетельством достоверного снижения саногенеза у таких больных. Состояние саногенеза в организме пациенток влияет на чувствительность либо рефрактерность опухоли к химиотерапии препаратами платины.

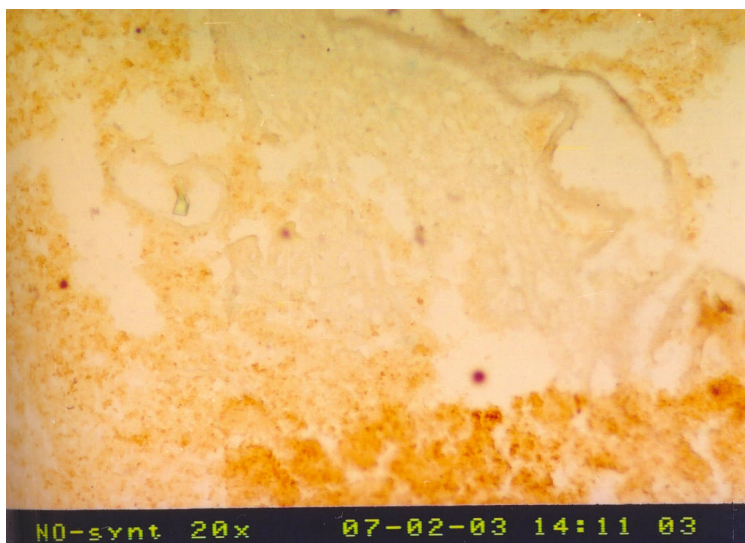


Рис. 1. Активность оксида азота в ткани яичника пациентки с платиночувствительным РЯ.

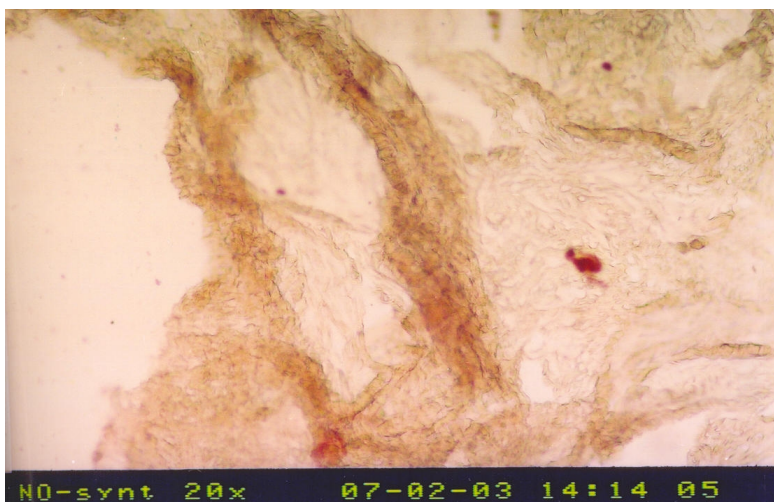


Рис. 2. Активность оксида азота в ткани яичника больной с платинорефрактерным РЯ.

Литература

1. Аксель М. А., Баринов В. В., Бокина Л. И.. Лекции по онкогинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 425 с.
2. Бохман Я. В. Лекции по онкогинекологии. – М.: МИА, 2007. – 304 с.
3. Важенин А. В., Жаров А. В., Шимоткина И. Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии М.: СТРОМ, 2010. – 128 с.
4. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. – СПб.: Фолиант, 2004. – 333 с.
5. Генетика пухлин жіночих репродуктивних органів / За ред. В. М. Запорожана. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2004. — 332 с.
6. Дизрегуляционная патология. Под ред. Г. Н. Крыжановского. – М.: Медицина, 2002. – 632 с.
7. Запорожан В. М., Цегельський М. Р., Рожковська Н. М. Акушерство і гінекологія. Підручник: У двох томах. – Одеса: Одес. Держ. Мед. ун-т, 2005. – 420 с.
8. Клиническая онкогинекология / под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376с.: ил.
9. Корман Д. Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. – М.: Практическая медицина. – 2006. – 503с.
10. Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
11. Переводчикова Н. И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Мед. – 2005. – 698с.
12. Урманчеева А. Ф., Тюлядин С. А., Моисеенко В. М. Практическая онкогинекология: избранные лекции. - СПб.: «ТОММ», 2008. – 400 с.
13. Химиотерапия злокачественных новообразований / Под ред. Э.Чу и В.Т. де Вита (перевод с англ.) – М.: Практика. – 2008. – 447с.
14. Щепотин И. Б., Бондарь Г. В., Ганул В. Л. Алгоритмы современной онкологии. – Киев: Книга плюс, 2006. - 304 с.

Работа поступила в редакцию 24.02.2014 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования