

## ОБМЕН ОПЫТОМ

© Коллектив авторов, 2016

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА<sup>1</sup>, М.Г. ВЕНЕДИКТОВА<sup>1</sup>, И.И. ГРИШИН<sup>1</sup>, А.Н. САРАНЦЕВ<sup>2</sup>, К.В. МОРОЗОВА<sup>1</sup>**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФИБРИНОЛИЗА  
В СНИЖЕНИИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ У БОЛЬНЫХ  
РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ  
НА ФОНЕ 3 КУРСОВ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**<sup>1</sup>Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва<sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 40 г. Москвы, Россия

**Цель исследования.** Провести анализ эффективности интраоперационного введения препарата амбен с целью снижения кровопотери на этапе хирургического лечения пациенток с распространенными стадиями рака яичников после проведения неoadъювантной химиотерапии.

**Материал и методы.** В исследование были включены 36 пациенток с морфологически верифицированным раком яичников распространенных стадий процесса (III–IV). В ходе исследования пациентки были разделены на 2 группы: основная – больные, получавшие интраоперационное внутривенное введение препарата амбен и группа сравнения, которым было выполнена циторедуктивная операция без прикрытия гемостатическими препаратами.

**Результаты.** У пациенток получавших препарат амбен наблюдался значительно меньший объем интраоперационной кровопотери по сравнению с группой женщин без гемостатической терапии и составил  $80 \pm 12$  мл и  $550 \pm 11$  мл соответственно.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют об эффективности однократного интраоперационного применения препарата амбен с целью снижения кровопотери у больных распространенным раком яичников после проведенной неoadъювантной химиотерапии.

**Ключевые слова:** рак яичников, амбен, циторедуктивная операция, гемостатическая терапия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Гришин И.И., Саранцев А.Н., Морозова К.В. Эффективность применения ингибиторов фибринолиза в снижении интраоперационной кровопотери у больных распространенным раком яичников на фоне 3 курсов неoadъювантной химиотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2016; 2:

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2>Yu.E. DOBROKHOTOVA<sup>1</sup>, M.G. VENEDIKTOVA<sup>1</sup>, I.I. GRISHIN<sup>1</sup>,  
A.N. SARANTSEV<sup>2</sup>, K.V. MOROZOVA<sup>1</sup>**EFFICIENCY OF USING FIBRINOLYSIS INHIBITOR TO REDUCE  
INTRAOPERATIVE BLOOD LOSS IN PATIENTS  
WITH DISSEMINATED OVARIAN CANCER AFTER 3 CYCLES  
OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY**<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow 117997, Ostrovityanova str. 1, Russia<sup>2</sup>City Clinical Hospital 40, Moscow 129301, Kasatkina str. 7, Russia

**Objective.** To analyze the efficiency of intraoperative injection of Ambene to reduce blood loss during surgical treatment in patients with disseminated ovarian cancer after neoadjuvant chemotherapy.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 36 patients with morphologically verified disseminated ovarian cancer (Stages III-IV). The patients were divided into 2 groups: a) those who had received intravenous Ambene intraoperatively (a study group) and 2) those who had undergone cytoreductive surgery without using hemostatic agents (a comparison group).

**Results.** The Ambene-treated patients were observed to have a much lower volume of intraoperative blood loss than those who had no hemostatic therapy, which amounted to  $80 \pm 12$  and  $550 \pm 11$  ml, respectively.

**Conclusion.** The findings are suggestive of the efficiency of single intraoperative administration of Ambene in patients with disseminated ovarian cancer after neoadjuvant chemotherapy.

**Key words:** ovarian cancer, Ambene, cytoreductive surgery, hemostatic therapy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Dobrokhotova Yu.E., Venediktova M.G., Grishin I.I., Sarantsev A.N., Morozova K.V. Efficiency of using fibrinolysis inhibitor to reduce intraoperative blood loss in patients with disseminated ovarian cancer after 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016; (2): (in Russian)

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2>

Рак яичников (РЯ) занимает одно из ведущих мест среди всех онкологических заболеваний женской половой сферы. Ежегодно в мире регистрируется более 225 тысяч новых случаев РЯ, из которых более половины приводят к летальному исходу [1]. Согласно статистике, в России в 2012 году зарегистрировано 12 935 случаев заболевания РЯ, из них 7789 (60,2%) пациенток умерло от данного вида злокачественной опухоли [2]. По данным American Cancer Society, в 2015 году в США заболело РЯ 21 986 женщин, что в 14 270 случаях привело к смерти пациенток [3, 4].

Наибольшее число случаев заболевания РЯ наблюдается у пациенток в возрастном диапазоне от 45 до 75 лет, при этом максимальное число заболевших наблюдается в возрасте 58,1 года. Пик заболеваемости приходится на возраст 65–69 лет. На протяжении жизни женщины риск заболеваемости РЯ составляет 1,13% [4–6].

В России ежегодно РЯ диагностируется более чем у 11 000 женщин (10,17 на 100 000), из них запущенные стадии процесса (III–IV) составляют 70–80%. За последние 10 лет показатель заболеваемости увеличился на 10,2% [2, 3].

Несмотря на многочисленные исследования, лечение больных РЯ является крайне сложной и актуальной проблемой.

Продолжительность жизни пациенток с данным заболеванием напрямую зависит от стадии процесса; при этом 5-летняя выживаемость больных с I стадией составляет 53–80%, II – 30–40%, III – 7–20%, IV – менее 10% [4]. По статистическим данным Европейского онкологического регистра, вне зависимости от стадии процесса, выживаемость в течение 1 года составляет 63%, 3-летняя – 41%, 5-летняя – 35% [4].

Основными причинами неблагоприятного прогноза при РЯ являются его крайне быстрое и агрессивное клиническое течение, раннее метастазирование (как лимфогенное, так и гематогенное), а также преимущественно высокая степень злокачественности опухолевого процесса. Согласно статистическим данным, большинство злокачественных опухолей яичников по гистологическому строению относятся к эпителиальным опухолям (70–80%) [4, 7]. Частота встречаемости серозной аденокарциномы составляет 42%, муцинозной аденокарциномы – 12%, эндометриоидной карциномы – 15%, недифференцированной карциномы – 17%; наиболее редкий вариант – светлоклеточная карцинома встречается в 6% случаев [1, 8]. Помимо гистологического строения на прогноз заболевания большое влияние оказывает степень клеточной дифференцировки, обуславливающая степень ее злокачественности. Так, наиболее благоприятным вариантом является G1 – высоко дифференцированная, промежуточный показатель характерен для G2 – умеренно дифференцированная; G3 – низкодифференцированная опухоль является наименее перспективным вариантом по прогнозу курбельности [4, 9].

В последнее время выделяют два варианта течения РЯ – тип I и тип II. К опухолям I типа относят менее агрессивные опухоли: высоко дифференцирован-

ные (серозные, муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные) карциномы и злокачественную опухоль Brennera. Опухоли II типа являются высоко злокачественными, низкодифференцированными, характеризуются быстрым ростом и агрессивным течением злокачественного процесса. К ним относят серозные, эндометриоидные карциномы, злокачественные смешанные мезонефроидные опухоли и недифференцированные карциномы [3, 9].

За последние десятилетия выработаны стандарты лечения больных РЯ, базирующиеся на результатах множества всесторонних исследований и проведенных мета-анализов. В основу тактики ведения пациенток с РЯ положено сочетание хирургического и химиотерапевтического воздействий, что позволяет достигать максимальной курбельности, особенно при распространенных стадиях процесса.

По данным большинства авторов, преимущество неoadъювантной химиотерапии у пациенток с III–IV стадиями РЯ заключается в повышении резектабельности опухоли за счет ее частичной регрессии; уменьшение или полное исчезновение отдельных метастатических поражений, позволяет в последующем интраоперационно оценить чувствительность опухоли к подобранной схеме лечения с целью прогнозирования течения заболевания. Предоперационное проведение химиотерапии положительно влияет на общее состояние пациентки, снижая выраженность асцита и плеврита, позволяет улучшить качество жизни.

За последние 30 лет накоплен большой опыт в применении химиотерапии в качестве одного из основных звеньев комплексного лечения РЯ. При генерализованных формах (III–IV стадии) РЯ перед выполнением циторедуктивной операции показано проведение 2–3 курсов химиотерапии по стандартной схеме 1-ой линии (таксол, карбоплатин) [4, 7]. Препараты химиотерапии обладают множеством побочных эффектов, одним из которых является негативное воздействие на процессы гемопоэза. Оказывая воздействие преимущественно на пролиферирующие клетки костного мозга, противоопухолевые препараты способны подавлять все разновидности листков кроветворения [7, 10]. Наиболее выражено угнетение гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков, в меньшей степени токсическое воздействие наблюдается в отношении эритроцитарного ростка. Наибольший миелосупрессивный эффект наблюдается в первые 2 недели после ведения химиопрепарата, однако в ряде случаев возможны отсроченные реакции до 3–6 недель. Развивающаяся в данных условиях нейтропения, приводит к риску развития инфекционных осложнений. Тромбоцитопения приводит к развитию геморрагического диатеза [7]. Повышенная кровоточивость цитостатического генеза обусловлена не только глубиной тромбоцитопении, но и ее продолжительностью. Особенно важную роль данное осложнение играет при проведении оперативного вмешательства с максимальной циторедукцией в ближайшие сроки после нескольких курсов неoadъювантной химиотерапии [7, 10]. В результате тромбоцитопении хирург сталкивается с выражен-

ной диффузной кровоточивостью тканей, увеличивающей объем интраоперационной кровопотери, что на фоне цитотоксической анемии является крайне неблагоприятным осложнением.

Таким образом, развивающаяся на фоне химиотерапии повышенная кровоточивость требует своевременной коррекции гемостатическими препаратами с целью снижения рисков послеоперационных осложнений.

Одним из современных, широко применяемых гемостатических препаратов группы ингибиторов фибринолиза является амбен (аминометилбензойная кислота). Амбен обладает антифибринолитическими свойствами, препятствующими растворению сгустков крови, по своему механизму действия близок к аминокaproновой кислоте, однако намного более активен. Основным свойством является угнетение фибринолиза за счет конкурентного торможения плазминоген активирующего фактора и подавления процессов образования плазмينا. Благодаря конкурентному насыщению лизин-связывающих рецепторов аминокaproной кислоты блокирует связывание плазминогена с фибриногеном. Одним из свойств препарата является способность ингибировать биогенные полипептиды-кинины. Амбен нашел широкое применение в терапии капиллярных, профузных и паренхиматозных кровотечений различной этиологии ввиду высокой эффективности и безопасности, а также оптимально удобной формы введения (как внутривенной, так и внутримышечной). При этом максимальная концентрация создается сразу после введения и поддерживается в течение 3 часов, что особенно актуально для проведения интраоперационной профилактики геморрагических осложнений.

### Материал и методы исследования

В наше исследование было включено 25 пациенток с морфологически верифицированным РЯ распространенных стадий процесса (III–IV), проходящих лечение в ГКБ № 40 г. Москвы за период с 2014 по 2015 г. С целью верификации диагноза всем больным была выполнена биопсия метастатических очагов брюшины с последующим гистологическим исследованием.

Критерием включения пациенток в исследование являлось наличие серозного, эндометриоидного,

мезонефроидного РЯ высокой степени злокачественности III–IV стадии, после 3 курсов неoadьювантной химиотерапии с последующим проведением циторедуктивной операции. Средний возраст обследованных женщин составил  $61 \pm 5,7$  года. Пациентки были отобраны с учетом идентичности антропометрических данных и общего соматического статуса.

В ходе исследования пациентки были разделены на 2 группы: основная ( $n=13$ ) – больные, которым интраоперационно внутривенно вводили амбен в дозе 2 единицы (10 мл) из расчета 10 мг/мл с целью снижения кровопотери, и группа сравнения ( $n=12$ ), которым была выполнена циторедуктивная операция без прикрытия гемостатическими препаратами.

Сравнивали величину кровопотери и показатели гемопоэза в обеих группах.

### Результаты исследования

В предоперационном периоде для оценки показателей гемопоэза было выполнено клинико-лабораторное обследование (клинический анализ крови, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, Д-димер) (табл. 1, 2).

Как видно из табл. 1, у пациенток после 3 курсов неoadьювантной химиотерапии наблюдались клинико-лабораторные изменения, характерные для угнетения гемопоэза. Что касается показателей свертывающей системы, статистически значимой разницы до и после неoadьювантной терапии выявлено не было (табл. 2).

В ходе выполнения циторедуктивной операции у пациенток получавших амбен, наблюдался значительно меньший объем кровопотери по сравнению с группой женщин без гемостатической терапии. У пациенток первой группы она составила  $80 \pm 12$  мл, в то время как в группе сравнения данные показатели достигали  $550 \pm 11$  мл, что усугубляло тяжесть цитостатической анемии и осложняло течение послеоперационного периода.

Через 12 часов и через 7 суток после оперативного лечения нами не было выявлено статистически значимых различий по основным показателям клинического анализа крови и коагулограммы у пациенток на фоне применения амбена и без него (табл. 3). Однако было зарегистрировано достоверно большее

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови до и после неoadьювантной химиотерапии

Показатели, единицы измерения	Показатели до проведения неoadьювантной химиотерапии	Показатели после 3 курсов неoadьювантной химиотерапии
Гемоглобин, г/л	$125 \pm 5,1$	$105 \pm 6,4^*$
Гематокрит, %	$45 \pm 2,1$	$32 \pm 1,9$
Эритроциты	$4,0 \pm 1,7$	$3,2 \pm 0,4^*$
Тромбоциты	$300 \pm 2,1$	$160 \pm 1,6^*$
СОЭ, мм/ч	$17 \pm 1,5$	$25 \pm 1,2^*$
Лейкоциты	$5,8 \pm$	$3,5 \pm 0,5^*$
Палочкоядерные гранулоциты, %	$6 \pm 0,6$	$6 \pm 0,7^*$

\* – различия достоверны,  $p < 0,05$  по отношению к соответствующим показателям до лечения.

# АМБЕН

Экстренная остановка кровотечений  
различной этиологии



- Значительно эффективнее аминокaproновой кислоты
- Отличается хорошей переносимостью
- Обеспечивает устойчивый гемостаз и снижает объём кровопотери



Рег. уд. Р N000456/01 от 19.01.2009  
Реклама



**ПРОФИТ ФАРМ**

www.profitpharm.ru  
тел./факс: +7 (495) 664 27 89  
e-mail: info@profitpharm.ru

Таблица 2. Показатели коагулограммы до и после неoadьювантной химиотерапии

Показатели, единицы измерения	Нормальные показатели	Показатели до проведения неoadьювантной химиотерапии	Показатели после 3 курсов неoadьювантной химиотерапии
Д-димер	<500 мкг/л < 248 нг/мл	257±2,3	320±3,1
МНО	0,8–1,2	0,9±0,04	1,1±0,02
Фибриноген	2–4 г/л	2,3±0,2	3,1±0,1
АЧТВ	30–40 сек.	35±1,5	39±0,9

Таблица 3. Результаты контроля клинического анализа крови у пациенток обеих групп в послеоперационном периоде

Показатели, единицы измерения	Пациентки получавшие «амбен»		Пациентки без гемостатической терапии	
	через 6 часов после операции	Через 7 суток после операции	через 6 часов после операции	Через 7 суток после операции
Гемоглобин, г/л	98±2,1	115±3,2	83 ±3,1*	96 ±1,4*
Гематокрит, %	37±1,3	39±1,5	33±1,6	35±1,9
Эритроциты	3,8±1,5	4,0±1,7	2,9±0,8	3,2±0,4
Тромбоциты	180±3,1	200±4,2	189±1,6	193±1,2
СОЭ, мм/ч	32±1,7	29±1,5	35±0,8	31±0,9
Лейкоциты	3,2±0,5	3,8±1,2	2,9±0,8	3,9±1,0

\* – различия достоверны,  $p < 0,05$ .

снижение показателей гемоглобина в послеоперационном периоде у пациенток, не получавших во время циторедуктивной операции гемостатической терапии, по сравнению с больными, которым был введен амбен, что является следствием повышенной интраоперационной кровопотери у пациенток группы сравнения.

### Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования нами получены достоверные результаты, свидетельствующие об эффективности однократного интраоперационного применения ингибитора фибринолиза амбен в дозе 100 мг с целью снижения кровопотери у больных распространенным РЯ после проведенной неoadьювантной химиотерапии. Благодаря гемостатическим свойствам лекарственного препарата амбен удастся избежать развития анемии, что значительно улучшает течение послеоперационного периода.

### Литература/References

1. Никогосян С.О., Кузнецов В.В. Современная диагностика рака яичников. Российский онкологический журнал. 2013; 5: 52-6. [Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V. Current diagnosis of ovarian cancer. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal. 2013; 5: 52-6. (in Russian)]
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология. 2012; 1: 18-23. [Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms of female genital sphere. Onkoginekologiya. 2012; 1: 18-23. (in Russian)]
3. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Сонова М.М., Савостикова М.В., Баринов В.В., Калинин Е.В. Эндометриоз и рак яичников. Онкогинекология. 2015;

- 2: 16-23. [Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Sonova M.M., Savostikova M.V., Barinov V.V., Kalinichev E.V. Endometriosis and ovarian cancer. Onkoginekologiya. 2015; 2: 16-23. (in Russian)]
4. Важенин А.В., Жаров А.В., Шимоткина И.Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии. М.; 2010. 128с. [Vazhenin A.V., Zharov A.V., Shimotkina I.G. Topical issues of clinical gynecological oncology. Moscow; 2010. 128p. (in Russian)]
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»; 2010. 256с. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. Malignancies in Russia in 2008 (morbidity and mortality). Moscow: FGU «MNI OI im. P.A. Gertsena Rosmedtehnologiy»; 2010. 256p. (in Russian)]
6. Al-Safi Z.A., Edil B.H., Post M.D., Pearlman N.W., Alvero R. Fertility preservation in a patient with benign multicystic peritoneal mesothelioma. J. Surg. Oncol. 2014; 110(4): 372-4. doi: 10.1002/jso.23653.
7. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А., ред. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина; 2015. 688с. [Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A., eds. Guide chemotherapy of tumor diseases. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015. 688p. (in Russian)]
8. Wang Y., Shwartz L.E., Anderson D., Lin M.T., Haley L., Wu R.C. et al. Molecular analysis of ovarian mucinous carcinoma reveals different cell of origins. Oncotarget. 2015; 6(26): 22949-58.
9. Köbel M., Kalloger S.E., Boyd N., McKinney S., Mehl E., Palmer C. et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. PLoS Med. 2008; 5(12): e232. doi: 10.1371/journal.pmed.0050232.
10. Loreto M.F., De Martinis M., Corsi M.P., Modesti M., Ginaldi L. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. Pathol. Oncol. Res. 2000; 6(4): 301-12.

Поступила 23.12.2015

Принята в печать 29.01.2016

Received 23.12.2015

Accepted 29.01.2016

#### Сведения об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Телефон: 8 (495) 237-40-33. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru  
Венедиктова Марина Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Телефон: 8 (495) 237-40-33. E-mail: marina.venediktova2012@yandex.ru

*Гришин Игорь Игоревич*, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.  
Адрес: 17997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Телефон: 8 (495) 237-40-33  
*Саранцев Андрей Николаевич*, к.м.н., доцент, зав. онкогинекологическим отделением ГБУЗ ГКБ № 40 г. Москвы.  
Адрес: 129301, Россия, Москва, ул. Касаткина, д. 7. Телефон: 8 (495) 683-80-84  
*Морозова Ксения Владимировна*, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.  
Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Телефон: 8 (495) 237-40-33. E-mail: morozovadk@mail.ru.

**About the authors:**

*Dobrokhotova Yulia E.*, MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.  
117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str. 1. Tel.: +74952374033. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru  
*Venediktova Marina G.*, MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.  
117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str. 1. Tel.: +74952374033. E-mail: marina.venediktova2012@yandex.ru  
*Grishin Igor I.*, Doctor of Medicine, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.  
117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str. 1. Tel.: +74952374033  
*Sarantsev Andrey N.*, PhD, associate professor, head of department of gynecological cancer, City Clinical Hospital 40.  
129301, Russia, Moscow, Kasatkina str. 7. Tel.: +74956838084  
*Morozova Ksenia V.*, PhD, assistant of obstetrics and gynecology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.  
117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str. 1. Tel.: +74952374033

ООО "БИОННИКА МЕДИА"