

В решении этой нелегкой задачи одно из ведущих мест занимают новые технологии. Это, низкоинтенсивное стимулирующее лазерное излучение, высокоэнергетическое повреждающее излучение, лазериндуцированная гипертермия, энергии низкочастотного ультразвука, излучения фотоматричной системы к области опухолевой раны, а так же быстро развивающееся направление – фотодинамическая терапия опухолей. Фотоультразвуковая технология основана на сочетанном применении трех физических факторов воздействия на опухоль (Гельфонд М.Л., 2007). Первый способ основан на применении фотодинамической терапии. Второй метод основан на применении энергии низкочастотного ультразвука. При этой технологии на поверхность опухолевой раны доставляются растворы фотосенсибилизатора и антибиотика с последующим наложением ультразвуковых колебаний. Под воздействием этих колебаний в растворе возникает целый ряд явлений, такие как кавитация, акустические потоки, звуковое давление и др., инициирующие сложный комплекс физико-химических и биологических процессов в ране. Вследствие этого достигается очистка поверхности раны от некротических опухолевых отложений, бактерицидный эффект и как следствие стимулируются физиологические процессы заживления раны (Жаров В.П. и соав., 2006). Третья технология основана на применении низкоинтенсивного излучения красного спектра на опухолевую рану и в/в. Низкоинтенсивное излучение красного спектра оказывает стимулирующее воздействие на иммунитет, а также оно обладает стабилизирующим влиянием на вегетативный гомеостаз. Все это способствует уничтожению опухоли, устранению перифокального воспаления и снижает сроки заживления инфицированных опухолевых ран.

Главные преимущества этой технологии следующие: более бактериологическая качественная обработка гнойных опухолевых ран комбинированным методом, чем каждым способом в отдельности; усиление ультразвуковой импрегнации фотосенсибилизатора; ускорение очищения поверхности раны от некротических тканей (Жаров В.П. и соав., 2006).

Целью нашего исследования была оценка возможностей фотоультразвуковой терапии при комплексном лечении больных раком орофаренгиальной зоны при неэффективности традиционных методов лечения.

Материалы и методы.

Нами, за период с 2004 по 2008 гг. подвергнуто фотоультразвуковой терапии 192 пациента с ЗНО орофаренгиальной зоны в возрасте от 46 до 73 лет. Из них мужчин – 176, женщин – 16. Использовались фотосенсибилизаторы (ФС) - рада-

хлорин, фотодитазин и фотолон. В качестве источника лазерного излучения использовались аппараты «Кристалл» и «Латус» - с длиной волны 662 нм и выходной мощностью до 3.0 Вт., низкочастотный ультразвуковой аппарат УЗОЛ-01 «Ч» (Кавитар) (НПО Медприбор). Доза лазерного облучения за один сеанс составляла 50-100 Дж/см², при плотности мощности 100-300 Вт/см², частота ультразвуковых колебаний – 26,5 кГц, амплитуду колебаний – 40⁺/– 20мкм. Оценка эффективности осуществлялась непосредственно после окончания сеанса ФДТ, через 1 сутки, 5-7 дней и далее ежемесячно. При этом в 52,8% удалось добиться полной резорбции опухоли, в 24,2% - частичная резорбция и 23% прогрессирование процесса. При частичной резорбции и прогрессировании процесса проводилась пролонгированная (многокурсовая) ФДТ.

Таким образом, фотоультразвуковая терапия при лечении ЗНО орофаренгиальной зоны является эффективным компонентом рационального лечения, существенно улучшающим качество, а в ряде случаев и продолжительность жизни, особенно в тех случаях, когда традиционные методы бессильны.

РОЛЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЭМЕТОГЕННОЙ ДЕТЕРМИНАНТЫ В ДИСПЕПСИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ ПРИ АДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*П.Б. Зотов, А.Г. Сняков,
Ю.В. Солнцева, А.С. Ральченко*

Тюменский ООД

На основе клинических исследований обоснована гипотеза патологической эметогенной детерминанты, формирующейся у больных раком молочной железы на фоне адъювантной полихимиотерапии. Показано, что при недостаточном антиэметогенном контроле в течение первых трех курсов химиотерапии у многих женщин формируется предварительная диспепсия, активирующаяся под воздействием ситуационно обусловленных, преимущественно психогенных факторов (красный цвет, обстановка). Предлагаются методы профилактики и контроля.

Ключевые слова: патологическая эметогенная детерминанта, рак молочной железы, химиотерапия.

Рак молочной железы (РМЖ) – опухоль, при которой лекарственное лечение является важнейшим компонентом комплексной терапии (Летягин В.П., 2007). Использование адъювантной полихимиотерапии улучшает результаты лечения, повышая общую и безрецидивную выживаемость больных (Переводчикова Н.И., 2007). Однако высокая агрессивность и токсичность многих

современных химиопрепаратов нередко вызывают ряд нежелательных побочных системных эффектов, среди которых ведущее место занимают диспепсические расстройства.

Цель исследования: обоснование гипотезы патологической эметогенной детерминанты и оценка ее роли в диспепсических расстройствах у больных раком молочной железы при проведении адьювантной полихимиотерапии по схеме FАС.

Материал и методы.

Проведено динамическое клиническое наблюдение 60 женщин в возрасте от 26 до лет 60 лет (средний $46,8 \pm 7,4$ лет), получивших 6 курсов адьювантной полихимиотерапии по схеме FАС (после радикальной мастэктомии). Во всех случаях диагноз подтвержден морфологически (преобладал инфильтрирующий протоковый рак - 65,4%). Стадия заболевания – ПА-Б.

Оценка симптомов проводилась клинически. Выраженность проявлений оценивалась по 5-бальной шкале вербальных оценок (0 – признак отсутствует, 1 балл – выражен слабо, 2 – умеренной интенсивности, 3 – выражен сильно, 4 балла – максимально).

Результаты и обсуждение.

На момент начала исследования состояние всех пациенток оценивалось как удовлетворительное. Введение химиопрепаратов в индивидуально рассчитанных дозах, даже на фоне сопроводительной терапии (противорвотные средства группы селективных ингибиторов 5-НТ₃-рецепторов и др.) у многих женщин вызывало симптомы токсичного эффекта.

В структуре клинических проявлений преобладали симптомы диспепсических и астено-вегетативных расстройств. Уже в первые сутки 65,0% пациенток указывали на появление тошноты. Половина из них (48,3%) отмечали нарушение аппетита, что обычно сопровождалось изменением вкусовых ощущений, появлением во рту привкуса лекарственных средств. На этом фоне в 15,0% случаев в первые сутки регистрировалась рвота.

В последующем частота и тяжесть диспепсических нарушений в большинстве случаев нарастали. Максимальные уровни регистрировались на 2-е сутки: на тошноту указывали 76,7%; анорексию – 48,3%; рвоту – 18,3% больных. Средняя выраженность этих симптомов, оцениваемая в баллах по шкале вербальных оценок (ШВО), для тошноты составила 1,38; анорексии – 0,63; рвоты – 0,26 балла. На третьи сутки обычно наблюдалось улучшение самочувствия, что сопровождалось регрессией симптомов диспепсии: тошнота – 48,3% (0,68 балла); анорексия – 31,7% (0,38 балла); рвота – 5,0% (0,33 балла); диарея – 3,3% (0,03 балла). Средний показатель выраженности диспепсии по группе в целом на фоне 1-го курса полихимиотерапии составил: в 1-е сутки – 0,47; 2-е сутки – 0,58; 3-и сутки – 0,28 балла.

После трехнедельного перерыва все женщины госпитализировались на 2-й курс ПХТ. Обследование выполнялось по прежней схеме. Как показали наблюдения, 2-й курс сопровождался несколько меньшими показателями токсических явлений. Так, диспепсический синдром регистрировался после введения химиопрепаратов в 61,7%; на 2-е сутки – в 75,0%; на 3-и сутки – в 43,3% случаев. Выраженность этих нарушений составляла 0,36; 0,49 и 0,21 балла по ШВО, что было ниже средних значений на фоне 1-го курса. В целом, общее число лиц, предъявляющих жалобы на нарушения питания уменьшилось, что вполне можно объяснить лучшей организацией пищевого поведения больных: выбор продуктов, исключение переедания и др. Тем не менее, у 1 пациентки во время подготовки инфузии доксорубина наблюдался эпизод предварительной рвоты. Это могло указывать на первые признаки формирования условного эметогенного рефлекса.

Контроль после проведенного 2-го курса ПХТ так же не выявил значимых гематологических отклонений со стороны лейкоцитарного звена и уровня трансаминаз, отклонений со стороны ЭКГ в исследуемой группе пациенток. В целом переносимость и токсичность 2-го курса ПХТ была сравнима с предыдущим.

Наблюдение за дальнейшими курсами ПХТ выявило более значительное нарастание проявлений токсичности. В клинической картине так же преобладали астено-вегетативный и диспепсический синдромы. В структуре последнего доминировала тошнота, частота которой в на 2-й день введения химиопрепаратов неуклонно росла с каждым последующим курсом: 3-й курс – 78,3%; 4-й – 85,0%; 5-й – 90,0%; 6-й – 93,3%. Число больных, предъявляющих жалобы на рвоту, значительно увеличилось при проведении 4-го курса ПХТ (60,0%; $P < 0,05$) с последующим ростом до 73,3% при 5 и 6 курсе полихимиотерапии. Коэффициент корреляции составил $r = 0,9773$, что указывает на высокую степень созависимости этих симптомов.

Данные литературы (Переводчикова Н.И., 2007; Платинский Л.В., Брюзгин В.В., 2010; Silva O.E., 2005; Ferrazzi E., 2006 и др.) так же свидетельствуют о высокой частоте развития тошноты и рвоты на фоне химиотерапии рака молочной железы, что в целом согласуется с полученными нами результатами. Вместе с тем наши наблюдения так же показали, что одним из наиболее субъективно тяжело переживаемых пациентками симптомов является, так называемая предварительная диспепсия (тошнота / рвота), частота которой увеличивается по мере продолжения лечения.

Так, перед 2-м курсом симптомы предварительной диспепсии регистрировались лишь у одной пациентки (1,7%). Перед 3-м курсом этот процент повысился до 15,7%. Критический рост, более чем в 3 раза ($P < 0,05$), наблюдается перед проведением 4-го курса – 51,7%, с последующим

повышением до 65,0% перед 5 курсом, и 68,3% – перед шестым. Расчет корреляционной связи выявил еще более высокую степень созависимости этих симптомов ($r=0,9981$).

Наблюдения за больными показали, что предварительные тошнота и рвота, возникающие до начала лечения, мало поддаются антиэметогенной терапии. После введения химиопрепаратов эти симптомы, как правило, усиливаются. По существу, в большинстве случаев, возникшая предварительная диспепсия, на вторые сутки продолжает существовать, но традиционно квалифицируется в категории токсических явлений. Хотя, клиническая картина, малая эффективность антиэметогенной терапии, обычно указывают на преобладание нетоксических механизмов формирования этих симптомов.

В целом, объективная оценка течения диспепсических расстройств на фоне адъювантной полихимиотерапии у данной категории женщин, указывает на формирование в большинстве случаев патологической эметогенной (диспепсической) детерминанты ЦНС (по акад. Г.Н. Крыжановскому, 1997), к основным характеристикам которой относят:

- зависимость активации детерминанты (на ранних этапах) от модально специфических для нее раздражителей (в данном случае - химиопрепараты);
- на поздних стадиях формирования детерминанты утрачивается модальная специфичность стимула. Пусковыми стимулами становятся разнообразные раздражения из различных источников. Патологическая детерминанта активируется уже не только от модально-специфичными, но и другими раздражениями;
- активация детерминанты может возникать спонтанно;
- для формирования детерминанты необходимо наличие predisposing факторов (Крыжановский Г.Н., 1997).

Относительно формирования предварительной диспепсии, predisposing факторами могут являться, например, широко распространенные психологические установки женщин о тяжелой переносимости химиотерапии, проявляющейся тошнотой, рвотой, а так же астенией, потерей волос и т.д. По нашим наблюдениям этот фактор выявлялся в 95,0% ($n=57$) случаев.

Материалы клинических наблюдений, свидетельствуют о том, что одним из основных факторов риска, является неадекватная лекарственная профилактика и коррекция тошноты и рвоты на протяжении первых трех курсов лечения. Так, у женщин с предварительной диспепсией, ретроспективный расчет выраженности тошноты, возникшей в течение первых трех курсов, показал

почти двукратное ($P<0,05$) превышение средних значений ($1,94\pm 0,16$ балла по ВАШ), относительно лиц, не проявляющих этих симптомов ($1,12\pm 0,26$). Т.е. практически во всех случаях у пациенток с предварительной диспепсией тошнота, обычно длившаяся 3-4 дня, относилась к категории средней степени тяжести, и определяла резкое сокращение объема принимаемой пищи. Рвота, достоверно чаще ($P<0,05$) регистрируемая у женщин с предварительной диспепсией (84,6%), так же способствовала более тяжелой переносимости лекарственной терапии.

Ухудшению самочувствия обычно способствовали так же достоверно чаще регистрируемые на фоне предварительной диспепсии обший и дистальный гипергидроз (41,7% – 6-й курс), а так же симптомы лабильности пульса и АД (26,7% – 6-й курс), свидетельствующие о вегетативной нестабильности.

Расчет корреляционных зависимостей показал наибольшую взаимосвязь повышенной потливости с тошнотой ($r=0,9850$), предварительной диспепсией ($r=0,9756$) и рвотой ($r=0,9735$). Негативное влияние показателя лабильности пульса и АД на эти симптомы было менее зависимо: $r=0,7968$; $r=0,8684$ и $r=0,8709$, соответственно.

Больше обращала внимание высокая корреляционная зависимость гипергидроза и повышенной утомляемости ($r=0,9873$). Это позволяет рассматривать этот фактор, как один из достаточно значимых, влияющих на общее самочувствие пациенток. Тем более, что оценка динамики астенических нарушений также выявляла их неуклонный рост. Наиболее часто регистрировались повышенная утомляемость и чувство постоянной усталости.

Динамика частоты выявляемости этих симптомов составила: для повышенной утомляемости с 61,7% во время проведения 1-го курса до 93,3% – на 6-м курсе ($P<0,05$); для чувства постоянной усталости – с 5,0% до 68,3% ($P<0,05$).

Наращение тяжести токсических явлений сопровождалось снижением уровня физической активности больных. Частота нормальной физической активности, регистрируемая перед началом 1-го курса ПХТ составляла 91,7%. К 6 курсу достоверно снизилась до 51,7% ($P<0,05$). Одновременно достоверно возросло число случаев «незначительного снижения физической активности» - с 8,3 до 30,0% и постельного режима до 50% дневного времени: с 0 до 13,3%. Эти данные указывают на снижение показателей качества жизни.

В целом, обобщая результаты оценки динамики нарушений у обследуемых больных, можно сделать вывод, как об их тесной связи с диспепсическими расстройствами, так и общих патоген-

нетических механизмах в участии формирования патологической эметогенной (диспепсической) детерминанты.

Как показали исследования, в патогенезе этих нарушений тесно взаимосвязаны биохимические процессы, отражающие явления токсического воздействия (лекарственный и катаболический эндотоксикоз) и психологические факторы.

Так, опрос пациенток и наблюдение за их поведением, показали, что признаки предварительной диспепсии и астено-вегетативных расстройств у всех (100%) женщин тесно ассоциировались с красным цветом, который сам по себе постепенно становился ключевым триггерным механизмом возникновения этих симптомов. Динамика утраты модальной специфичности стимула, характеризующая формирование патологической диспепсической детерминанты, в большинстве случаев представляла следующую цепочку: возникновение диспепсии при инфузии химиопрепаратов (красный доксорубин) → диспепсия при виде разведенного красного раствора доксорубина (еще до введения химиопрепарата) → диспепсия при воспоминании о химиотерапии (красный раствор доксорубина) → диспепсия при виде красного цвета вообще (вне условий подготовки и проведения химиотерапии).

Максимальные показатели утраты модальной специфичности стимула характеризовались возникновением диспепсии и астено-вегетативных нарушений вне прямой связи с лекарственной терапией, что обычно наблюдалось, начиная с 4-го курса ПХТ. Среди характерных жалоб были сообщения женщин на ухудшение самочувствия в виде появления тошноты (реже рвоты) и приступа слабости, потливости при виде красных вещей в быту (одежда, ковер, посуда и др.) и на улице (цветы, машины, светофор) или даже возникновение мыслей о химиотерапии.

Практическим выводом из такой ситуации является необходимость изменения ряда организационных элементов самой процедуры введения химиопрепаратов. Например, изоляция растворов и инфузионных систем, содержащих цветной препарат, для исключения ассоциативных связей возникающих токсических явлений и «красного» цвета цитостатика. С целью ограничения психогенного влияния ятрогенного «красного» компонента, целесообразно, исключение из речи медицинского персонала цветовой характеристики лекарственных средств, с указанием лишь их наименования или химической группы, что для сознания пациента звучит более нейтрально.

В целом, обобщая результаты комплексного обследования данной группы больных, можно сделать следующие выводы.

1. У 88,3% больных раком молочной железы в период прохождения адъювантной полихимиотерапии (схема FAC) регистрируются явления диспепсии, частота и тяжесть которых увеличиваются по мере прохождения курсов специальной лекарственной терапии.

2. Динамика ведущих клинических проявлений, определяющих самочувствие больных, в большинстве случаев подчиняется принципам формирования патологической эметогенной (диспепсической) детерминанты, с характерной утратой модальной специфичности стимула (на химиопрепарат) и одновременным прогрессированием предварительной диспепсии под воздействием ситуационно обусловленных, преимущественно психогенных факторов (красный цвет, обстановка).

3. Ведущими предрасполагающими факторами формирования диспепсической детерминанты являются отсутствие адекватной профилактики и контроля со стороны сопроводительной терапии возникающих диспепсических и астено-вегетативных нарушений ($P < 0,05$) в период первых трех курсов полихимиотерапии, а так же психологические установки женщин (95,0%) на высокую токсичность и трудную переносимость производных антрациклинового ряда.

4. С целью профилактики и коррекции этих нарушений программы сопроводительного лечения женщин, получающих адъювантную полихимиотерапию (схема FAC), должны проводиться с максимальным усилением антиэметогенной и детоксикационной терапии, а так же включать организационные элементы, ограничивающие негативные психогенные воздействия химиотерапии.

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ МАСЛЯНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ПАРАМЕТРАЛЬНЫХ РЕЦИДИВАХ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

*М.Н. Ивахно, А.В. Важенин, М.И. Воронин,
Т.А. Васильева, Н.Б. Бочарникова,
С.А. Бехтерева, Е.С. Привалова,
Л.В. Ковалец, А.С. Пащенко, Т.Н. Лейхт*

Челябинский ОКОД
Уральская КБ ФГУ «РЦРР»
МЗ и социального развития РФ, г. Челябинск

Прогноз у больных с рецидивами рака шейки матки крайне неблагоприятный. При параметральных рецидивах выбор метода лечения ограничен и сложен: хирургическое вмешательство в радикальном объеме технически не выполнимо и