

4. Кузнецова И.Л., Саблина Г.И., Ковтонюк П.А., Васильев В.Г. Клинико-морфологическое обоснование к лечению тесного положения зубов на верхней челюсти. — Сборник научных трудов. — Рязань, 2001. — С.180-186.

5. Левченко Л.Т. Роль плотности расположения коронок и корней зубов в патогенезе кариеса. — Стоматология. — 1980. — № 6. — С.18-20.

6. Руководство по ортодонтии/Под ред. Ф.Я. Хорошилкиной. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1999. — 798 с.

7. Персин Л.С. Ортодонтия. Лечение зубочелюстных аномалий. Изд. 2-е, перераб. — М.: Ортодент-Инфо, 1999. — 297 с.

8. Саблина Г.И. Обоснование показаний к выбору метода устранения тесного положения фронтальных зубов нижней челюсти в периоде сменного прикуса. Стоматология. — 1986. — № 1. — С. 77-79.

9. Саблина Г.И., Ковтонюк П.А., Снагина Н.Г. Формирование зубного ряда у детей в зависимости от размеров нижней челюсти/Управление морфогенезом тканей и органов в процессах адаптации (Тезисы докладов 1-ой Республиканской научной конференции). — Иркутск, 1989. — Ч. 2. — С. 83-84.

10. Саблина Г.И. Устранение тесного положения фронталь-

ных зубов нижней челюсти/Профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний. — Хабаровск, 1990. — С. 113-114.

11. Саблина Г.И., Снагина Н.Г. Результаты лечения детей с тесным положением зубов во фронтальном участке нижней челюсти в периоде сменного прикуса/ Реабилитация больных с основными стоматологическими заболеваниями. — Иркутск, 1991. — С. 120-125.

12. Саблина Г.И., Васильев В.Г., Павлова И.А. Способ дистального удлинения зубных рядов// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН: — Иркутск, 1997. — Вып. 1. — С. 93-94.

13. Саблина Г.И., Кузнецова И.Л., Стародубцева А.Е. Удлинение переднего отрезка зубной дуги нижней челюсти аппаратами модифицированных конструкций // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии. — Рязань, 2002. — С. 223-226.

14. Саблина Г.И., Ковтонюк П.А., Стародубцева А.Е., Татаринова Е.Н. Диагностика и клинико-морфологическая характеристика фронтального перекрестного прикуса/ Ортодонтия. — 2006. — № 1. — С. 59.

15. Справочник по ортодонтии / Под ред. М.Г. Бушана. — Кишинев, 1990. — 486 с.

Адрес для переписки: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ,
Ковтонюк Петр Алексеевич — доцент,
Саблина Галина Иннокентьевна — доцент

© МОРИКОВ Д.Д., ГОРБАЧЕВ В.И., ДВОРНИЧЕНКО В.В. — 2009

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЛЕЙКОПЕНИИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАКОМ ЯИЧНИКА

Д.Д. Мориков¹, В.И. Горбачев², В.В. Дворниченко¹

(¹Иркутский областной онкологический диспансер — гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко;

²кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. — д.м.н., проф. В.И. Горбачев

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. В работе представлены данные клинического исследования 76 больных с раком яичника, осложненного лейкопенией. В лечение основной группы больных была включена методика направленного транспорта гепатопротектора эссенциале. Добавление раствора эссенциале в эритроцитарную массу позволяет эффективно провести лечение и коррекцию лейкопении, при этом не прерывая сроки лечения и не снижая дозы химиотерапии.

Ключевые слова: лейкопения, эссенциале, экстракорпоральная фармакотерапия.

EXTRACORPORAL PHARMACOTHERAPY OF LEUKOPENIA IN CHEMOTHERAPY IN THE PATIENTS WITH OVARY CANCER

D.D. Morikov, V.I. Gorbachov, V.V. Dvornichenko

(Irkutsk Regional Oncologic Clinic; Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

Summary. There has been presented the clinical study of 76 patients with ovary cancer complicated with leukopenia. The methods of the direct transport of hepatoprotector were included in the treatment of the patients from the main group. The addition of the essence solution in erythrocyte mass allows to conduct effectively the treatment and correction of leukopenia not breaking the terms of treatment and not reducing the dose of chemotherapy.

Key words: leukopenia, essence, extracorporeal pharmacotherapy.

Рак яичников является одним из наиболее распространенных и неблагоприятно текущих опухолевых заболеваний у женщин, лидирующий по числу смертных случаев среди новообразований женских половых органов.

Эпидемиологические исследования показывают, что за последние десятилетия отмечается отчетливая тенденция роста заболеваемости женщин злокачественными опухолями яичников. Рак яичников занимает шестое место в мире среди общей онкологической заболеваемости и седьмое место среди причин онкологической смертности у женщин, составляя от четырех до шести процентов. Среди гинекологических раков новообразования яичников стабильно занимают третье место после рака шейки и тела матки, что составляет от 17,5 до 33% в общей структуре злокачественных опухолей у женщин. Ежегодно число больных новообразованиями гонад возрастает на полтора процента. За последние 10 лет прирост составил более 12% [7].

Рак яичников характеризуется бессимптомным течением, в связи, с чем его ранняя диагностика крайне затруд-

нена. Так, от 75 до 80% случаев рак яичников диагностируется на III-IV стадиях болезни [4]. Эти данные не могут не внушать опасения, что, несомненно, требует улучшения качества лечения больных раком яичников, своевременного выбора и оптимизации методов лечения.

В настоящее время наиболее эффективным видом лечения рака яичника является оперативное пособие в комплексе с полихимиотерапией. Проведение эффективной, интенсифицированной химиотерапии часто ограничивается токсическим действием высоких доз цитостатиков, которые обладают выраженной миелосупрессией, повышающей риск развития тяжелых бактериальных и грибковых инфекций, могущих привести к летальному исходу [2].

По литературным данным при проведении химиотерапии в 90% случаев развивается нейтропения 1-2 степени, а у 30-40% пациентов — 3-4 степени, требующая поддерживающей терапии на протяжении нескольких недель. Нарушаются сроки проведения лечения, что так же ухудшает выживаемость пациентов [6].

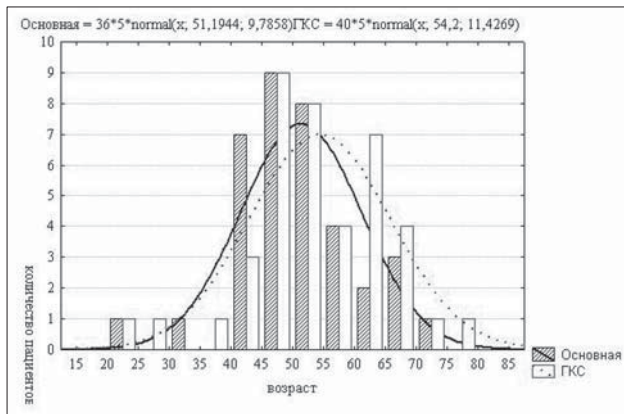


Рис.1. Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по возрасту.

Разработка и внедрение в клиническую практику новых методик профилактики и лечения осложнений при данном виде лечения весьма актуальна. Используемые до последнего времени с целью профилактики и лечения лейкопении препараты, такие как лейкоген, пентоксил, метилурацил, гормонотерапия, недостаточно эффективны. Все больше внедряются в клиническую практику колониестимулирующие факторы: гранулоцитарный (нейпоген, граноцит) и гранулоцитарномacroфагальный (лейкомакс), которые являются весьма дорогостоящими [2]. В связи с этим, для терапии лейкопении нами предложена методика с использованием эссенциале, основанная на принципе экстракорпоральной фармакотерапии или направленного лекарственного транспорта [3, 5].

Цель исследования

Улучшить лечение лейкопении, возникающей при проведении химиотерапии в комплексной терапии рака яичника.

Материалы и методы

В клиническое исследование было включено 76 пациенток, отбор которых проводился по следующим критериям:

диагноз рака яичника подтвержден цитологически и гистологически;

проведение адъювантной химиотерапии, как компонента комплексного лечения заболевания;

лейкопения 2-3 стадии (по классификации ВОЗ), развившаяся не ранее 9-10 суток после проведения курса химиотерапии.

Критериями исключения служили:

лейкопения 1 или 4 стадии, развившаяся не ранее 9-10 суток после проведения курса химиотерапии;

неадъювантная химиотерапия;

гемодинамическая нестабильность.

Все больные были разделены на две группы методом простой рандомизации. Группу клинического сравнения (ГКС) составляли 40 женщин, лечение лейкопении у которых проводилось стандартным методом гемостимуляции, включающим в себя: преднизолон в дозе 50 мг, метилурацил в дозе 150 мг. В основную группу (ОГ) вошли 36 женщин, в лечение которых была включена методика экстракорпоральной фармакотерапии (ЭКФТ) с эссенциале.

Средний возраст больных основной группы на момент включения в исследование составлял $51,6 \pm 1,7$ лет (от 23 до 74 лет), а в ГКС — $54,2 \pm 1,8$ лет (от 21 до 78 лет) ($p=0,1$) (рис. 1).

Методика экстракорпоральной фармакотерапии разрабатывалась с кровью здоровых доноров (in vitro), затем была применена для лечения основной группы больных и состояла в следующем: проводился плазмаферез (ПА) с эксфузией крови объемом 350-400 мл. После центрифугирования и разделения на компоненты

к выделенным эритроцитам добавляли 5 мл раствора эссенциале. В качестве «корректора связывания» использовали ультрафиолетовое облучение крови аппаратом ОВК-1 в режиме №1. Экспозиция связывания составляла 10 минут, затем эритроцитарная взвесь трансфузировалась пациенту. Для определения оптимальной концентрации препарата разработана методика на основе прецизионных измерений и последующего компьютерного анализа спектров поглощения супернатанта и эссенциале в ультрафиолетовой (УФ) области 210-360 нм. В ходе исследования были отмечены признаки гемолиза. Для выявления времени наступления гемолиза выполнен анализ процентного содержания внеэритроцитарного гемоглобина относительно уровня гемоглобина в цельной крови. Интервалы между сеансами ПА и ультрафиолетового облучения крови составили 1-2 дня (патент № 2003133205/15 от 20.07.2005). Для оценки общего состояния пациенток нами использовалась шкала ECOG, рекомендованная в 1988 году комитетом экспертов ВОЗ [6].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Проверку нормальности распределения полученных данных проводили с использованием тестов Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные приводились как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$), при ненормальном распределении данные представляли в виде медианы и 25-75% границы интерквартильного отрезка. При ненормальном распределении данных значимость различий количественных показателей в независимых группах определяли при использовании критерия Манна-Уитни ($pM-W$). Для определения значимости различий между двумя независимыми группами по частоте изучаемого признака использовали критерий Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При использовании компьютерного анализа для математической обработки спектров поглощения в УФ области, с целью оптимизации времени экспозиции эссенциале с эритроцитарной взвесью, были выявлены следующие особенности. Спектр поглощения эссенциале имеет характерные полосы, максимумы которых приходятся на длины волн: < 200 нм, 247 нм ($k_{max} = 79,65$ см $^{-1}$), 260 нм ($k_{max} = 79,10$ см $^{-1}$), 285 нм ($k_{max} = 39,95$ см $^{-1}$) и 351 нм ($k_{max} = 0,79$ см $^{-1}$). Спектр поглощения супернатанта имеет характерные полосы в области < 210 нм и 282 нм ($k_{max} = 3,52$ см $^{-1}$), которые не перекрываются с полосами поглощения эссенциале [1]. Для характеристики эффективности связывания

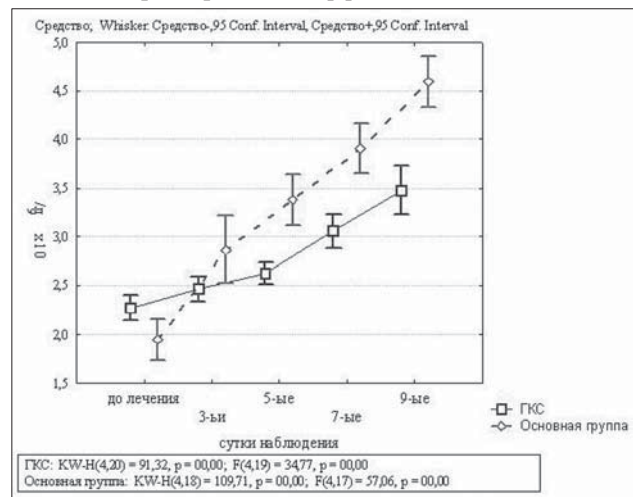


Рис. 2. Уровень лейкоцитов в сравниваемых группах в процессе лечения.

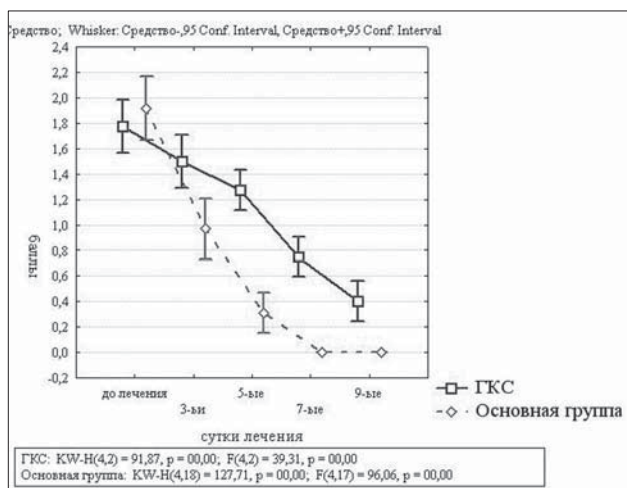


Рис. 3. Тяжесть состояния по ECOG-ВОЗ.

эссенциале клетками крови определено относительное увеличение концентрации препарата в супернатанте при различных временах экспозиции смеси в термостате. Уровень эссенциале при экспозиции в 60 минут увеличился в 39 раз; при 20 мин — в 19,5 раз; при 10 мин — в 1,3 раза и без экспозиции — в 6,3 раза. Отсюда следует, что минимальная концентрация препарата в надосадочной жидкости и соответственно степень связывания эссенциале с клетками крови, является максимальной при экспозиции в течение 10 минут. Дальнейшее увеличение экспозиции приводит к разрушению клеток крови и освобождению препарата. Это позволяет регистрировать препарат в спектре поглощения супернатанта и определять количественное содержание эссенциале.

Необходимо отметить, что при выполнении данного исследования нами был выявлен факт появления гемолиза при связывании эссенциале с клетками крови. Для изучения этого было проведена оценка индекса деструкции эритроцитов (ИДсЭ), уровня внеэритроцитарного гемоглобина и концентрация гемоглобина в крови.

При исследовании степени гемолиза выявлено, что при экспозиции препарата с эритроцитарной взвесью менее 10 минут ИДсЭ составляет 0,27(0,26-0,27) г/л и достоверно не превышает физиологическую норму. Уровень ИДсЭ при экспозиции в течение 20 минут увеличивается и достигает 1,84(1,81-1,85) г/л превышая физиологическую норму ($p < 0,05$). В дальнейшем усиление гемолиза происходит неравномерно.

Для выделения дезинтоксикационного эффекта ПА предварительно было проведено лечение 10 больных с удалением 600-800 мл плазмы методом изолированного ПА. При сравнении с пациентами, которым выполнялся традиционный комплекс, значимого положительного эффекта нами не отмечено.

Результаты лечения оценены у 76 больных. Уровень лейкоцитов в ОГ до начала лечения был равен $1,95 \pm 0,62 \times 10^9/\text{л}$, и на 9% ниже, чем в ГКС равном $2,275 \pm 0,39 \times 10^9/\text{л}$ ($pM-W=0,02$). После начала лечения на третьи сутки в ОГ он увеличился до $2,866 \pm 1,02 \times 10^9/\text{л}$, а в ГКС — до $2,465 \pm 0,39 \times 10^9/\text{л}$ ($pM-W=0,004$). На пятые сутки данный показатель у пациентов с использованием эссенциале вырос до $3,380 \pm 0,763 \times 10^9/\text{л}$, а при стандартной терапии лишь до $2,622 \pm 0,361 \times 10^9/\text{л}$ ($pM-W=0,00$). Еще более существенная разница была зафиксирована к седьмым сут-

кам наблюдения: в ОГ уровень лейкоцитов вырос до $3,891 \pm 0,760 \times 10^9/\text{л}$, а ГКС — до $3,06 \pm 0,535 \times 10^9/\text{л}$ ($pM-W=0,00$). На заключительном этапе в ОГ уровень лейкоцитов достиг $4,59 \pm 0,76 \times 10^9/\text{л}$, превысив исходный уровень в 2,35 раза, и в ГКС — $3,48 \pm 0,79 \times 10^9/\text{л}$, превысив исходный лишь в 1,5 раза ($pM-W=0,00$) (рис. 2). Установлено, что в ОГ повышение уровня лейкоцитов с нормализацией лейкоцитарной формулы отмечалось уже через 1-3 сеанса ЭКФТ.

Общее состояние больных оценивалось до начала лечения, в процессе лечения и после его окончания по 5-ти балльной системе ECOG — ВОЗ (индекс физической активности). Общее состояние больных до начала лечения по шкале ECOG-ВОЗ было не более 3 баллов (больной может частично себя обслуживать, прикован к постели или к креслу в течение 50% и более от времени бодрствования). Полученные данные представлены на рис. 3.

Средний уровень общего состояния в ОГ до начала лечения был равен $1,92 \pm 0,12$ баллов и на 9,5% выше, чем в ГКС равном $1,77 \pm 0,1$ баллов ($pM-W=0,31$). После начала лечения на третьи сутки в ОГ он снизился до $0,97 \pm 0,12$ баллов, а в ГКС — до $1,5 \pm 0,1$ баллов ($pM-W=0,01$). На пятые сутки данный показатель у пациентов с использованием эссенциале уменьшился до $0,31 \pm 0,08$ баллов, а при стандартной терапии лишь до $1,27 \pm 0,08$ ($pM-W=0,00$). Значительная разница была зафиксирована к седьмым суткам и на заключительном этапе наблюдения: в основной группе уровень общего состояния в эти периоды составил 0 баллов (больная полностью активна, может вынести, без ограничений, любые физические нагрузки, что и до болезни), а в ГКС — $0,75 \pm 0,08$ и $0,4 \pm 0,08$ балла соответственно ($pM-W=0,00$). Следовательно, улучшение уровня общего состояния в основной группе наблюдалось уже через 1-2 сеанса ЭКФТ.

При лечении лейкопении с использованием ЭКФТ с эссенциале выявлено незначительное количество побочных реакции с хорошей переносимостью процедур. Количество и структура имевших место токсических реакций представлена в таблице 2.

Таблица 2

Токсические реакции, отмечаемые в процессе лечения

Характер токсической реакции	Основная группа (n=36)	ГКС (n=40)
Желтые реакции	-	6*
Лихорадка	1	9*
Диарея	-	1
Анорексия	-	8*
Аллергия	-	5*
Слабость	1	9*
Тошнота	-	10*
Рвота	-	3
Итого:	2	51

Примечание: * — $pF < 0,05$ по сравнению с ГКС.

Средняя продолжительность лечения составила: в основной группе — от 4 до 10 дней, в контрольной группе — от 10 до 24 дней.

Таким образом, использование методики экстракорпоральной фармакотерапии эссенциале совместно с комбинированным лечением больных раком яичника позволяет в течение 4-10 дней эффективно провести лечение и коррекцию лейкопении, при этом, не прерывая сроки лечения и не снижая дозу химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — №2. — С. 28-31.

2. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Рациональные подходы к лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных. — М.: Боргес, 2003. — С. 15-18.

3. Клиническое применение экстракорпоральных методов

лечения / Под ред. Н.Н. Калинина. — М.: Треппер Технологии, 2006. — 168с.

4. Комбинированное и комплексное лечение больных раком яичников/А. Горбунова и др. — М., 2003. — 36 с.

5. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия. — СПб.: Фолиант, 2000. — 432 с.

6. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — 2-е изд., доп. — М.: Практическая медицина, 2005. — 704 с.

7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность). — М., 2007. — 252 с.

Адрес для переписки: Мориков Дмитрий Дмитриевич — заведующий отделением анестезиологии и реанимации №4 ГУЗ ООД г. Иркутска.

E-mail: mdd71@mail.ru

664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ГИУВ,

Горбачёв Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Иркутского ГИУВа.

e-mail: gorbachevasm@mail.ru

Дворниченко Виктория Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, главный врач ИООД,

заведующая кафедрой онкологии Иркутского ГИУВа

© ВЕРХОЗИНА Т.К., МОЛОКОВ Д.Д., ИППОЛИТОВА Е.Г., ЦЫСЛЯК Е.С. — 2009

ПРИМЕНЕНИЕ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕФОРМИРУЮЩИМ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫМ РАДИКУЛИТОМ

Т.К. Верхозина Д.Д. Молоков, Е.Г. Ипполитова, Е.С. Цысляк

()

Резюме. Представлена методика рефлексотерапии, применяемая для купирования болевого и мышечно-тонического синдромов у 40 больных с дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом. Оценена эффективность курса рефлексотерапии с помощью современных методов функциональной диагностики: электромиографии и теплографии. Получены результаты, указывающие на высокую эффективность иглорефлексотерапии при купировании острого болевого синдрома, уменьшении симптомов натяжения, напряжения длинных мышц спины, статодинамических расстройств.

Ключевые слова: рефлексотерапия, электромиография, теплография.

USE OF REFLEXOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH LUMBOSACRAL RADICULITIS

T.K. Verkhosina, D.D. Molokov, E.G. Ippolitova, E.C. Tsyshlyak
(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

Summary. The method of reflexotherapy which is used for rapid relief of pain and musculotonic syndromes in 40 patients with diskogenic lumbosacral radiculitis is shown. The effectiveness of the course of reflexotherapy with the help of modern methods of functional diagnostics such as electroneuromyography and heatography is estimated. The results showing high effectiveness of acupuncture at rapid relief of pain syndrome, decrease of tension symptoms (the same as long muscles of back), statodynamic disorders are given.

Key words: reflexotherapy, electromyography, heatography.

Основной целью лечебных мероприятий при остеохондрозе позвоночника является устранение болевого синдрома, устранение или уменьшение неврологических расстройств, достижение стойких стабильных результатов лечения и восстановление трудоспособности больных.

Рефлексотерапия является одним из видов патогенетического лечения болевого синдрома, обусловленного вертеброгенной патологией.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности рефлексотерапии у больных с дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом (ДПКР) с выраженным болевым синдромом с помощью миографии (ЭМГ) и теплографии.

Материалы и методы

В нейрохирургическом отделении клиники НЦ РВХ СО РАМН под наблюдением находились 40 больных ДПКР в возрасте 30-65 лет, 26 мужчин и 14 женщин с выраженным болевым и мышечно-тоническим синдромом. Всем больным проводилось консервативное лечение, состоящее из стандартной лекарственной терапии и курса иглорефлексотерапии.

С помощью ИРТ искусственно вызванный поток сигналов моделирует натуральные, т.е. безусловные рефлексы и нормализует многие нарушенные функции. При этом осуществляется воздействие на склеротомно-сосудистые и нейросклеротомные периостальные и внутрикостные рефлексогенные зоны [1,2,4] проприорецепторы мышц, сухожилий, суставных капсул, позвоночных связок и т.д.

Курс иглорефлексотерапии составил 9-10 сеансов. В акупунктурный рецепт включались 4 группы точек:

1. Точки общего действия. Воздействие на эти точки оказывает общеукрепляющее действие на организм и создает оптимальный фон для проведения иглоукалывания.

2. Сегментарные точки расположены в области кожных метамеров, иннервация которых осуществляется определенными сегментами спинного мозга.

3. Регионарные точки, расположенные по ходу нервных стволов. Воздействие на эти точки способствует восстановлению функции при поражении периферических нервов и устранению болевых синдромов.

3. Местные точки, расположенные над очагом и вблизи его.

У больных с заболеваниями пояснично-крестцового отдела периферической нервной системы ЭМГ-