

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ КОМБИНИРОВАННОГО СОРБЦИОННОГО ПРЕПАРАТА СУМС-1М НА ТЕЧЕНИЕ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

М.С. Любарский¹, Ю.Э. Наров², С.А. Фурсов², В.В. Морозов¹

*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН
(г. Новосибирск)¹ ГУЗ «Новосибирский
областной диспансер»²*

Наличие у человека злокачественной опухоли сопровождается эндогенной интоксикацией различной степени тяжести [5, 7, 10]. Эндотоксикоз как стадийный процесс имеет определенные особенности в зависимости от инициирующего заболевания или повреждения на ранних стадиях своего развития, но постепенно, по мере развития вторичной аутоагрессии, приобретает универсальный характер [6, 8]. Эндотоксемия при онкологических заболеваниях имеет смешанную природу и обусловлена иммунодепрессией, усилением патологических процессов, поражением или нарушением функции органов детоксикации, повреждающим действием лучевой терапии, применением цитостатических препаратов [4].

Усиление клинических проявлений интоксикации, нарастание степени эндотоксикоза наиболее ярко и быстро происходят при возникновении стрессорных ситуаций, в момент дополнительной травмы. В этом плане сочетание хирургического стресса и операционной травмы обеспечивает благодатную почву для потенцирования действия альтерирующих факторов, ослабления и без того истощенных реактивных сил организма, развития осложнений, связанных с влиянием биологического фактора. Все это развивается на фоне усугубления эндо- и экзо-

токсикоза. В любом случае эндогенную интоксикацию рассматривают как негативный фактор, способствующий летальному исходу, с которым необходимо бороться всеми доступными средствами [9].

Современная сорбентная терапия позволяет в какой-то мере решить эту проблему [1, 3]. Использование сорбирующих синтетических веществ в целях санации внутренней среды организма показало, что лечебный эффект при этом реализуется через воздействие на лимфатическую систему. Результаты применения этих веществ в эксперименте и клинике позволяют сделать вывод о том, что механизмы дренажно-детоксикационного действия сорбента и лимфатической системы весьма сходны [2].

Поэтому, поставив перед собой цель изучить возможности коррекции эндотоксикоза с позиций патогенеза данного процесса, мы обратили наше внимание на возможность искусственно смоделировать естественные процессы детоксикации, которые протекают в организме человека в условиях сохранной резистентности и противостоят развитию патологических процессов. В онкологической практике, как правило, мы сталкиваемся с развернутыми клинически манифестирующими стадиями эндотоксикоза, когда механизмы его развития и поддержания

становятся универсальными [11, 12]. Исходя из этих соображений, мы подбирали способы борьбы с эндотоксикозом, обладающие универсальностью, надежностью и доступностью, т.е. мы говорим об энтеросорбции.

По нашему мнению, действие сорбента СУМС-1М при пероральном применении обуславливается эффектами двух порядков, реализующимися в условиях онкологического токсикоза. К эффектам 1-го порядка мы относим непосредственную сорбцию излишних, вредных и ядовитых веществ и организмов, обеспечиваемую физико-химическими свойствами сорбента. Сюда же относится чисто механическое раздражение стенки кишечника, ее рецепторного аппарата. Эффекты 1-го порядка, или уровня, находят свое продолжение в развитии эффектов 2-го порядка, которые представляют собой биологические процессы, их появление, усиление или ослабление — появление перистальтической волны, донаж интерстициального пространства, исчезновение отека и т.д. В конечном счете, это обеспечивает реализацию патофизи-

Данная схема явилась результатом исследования, в котором мы оценивали эффективность различных видов предоперационной подготовки пациентов, страдающих раком толстой кишки (РТК).

В основной группе с целью подготовки толстой кишки к операции ортодоксальный лаваж желудочно-кишечного тракта был дополнен курсом энтеросорбции - в предоперационном периоде больные получали перорально углерод— минеральный сорбент с адсорбированным на нем метронидазолом в течение 5 дней. Группой контроля являлись больные с опухолями толстой кишки, которым в предоперационном периоде применялся метод полного кишечного промывания. В обеих группах больных большинство составили пациенты со стадиями Т3N0M0 и Т4N0M0 (78,5 %). Затем все больные подверглись оперативным вмешательствам, радикальные операции выполнены в 85 %, паллиативные — в 15 %.

В послеоперационном периоде у больных контрольной группы осложнения встретились в 32,1 % случаев, причем такие грозные гнойно-септические осложнения, как перитонит, межкишечные абсцессы, кишечные свищи, — в 14,3 %. Летальность составила 7,1 %. В основной группе осложнения отмечены в 16,0 % случаев, причем послеоперационный перитонит — лишь в 1 случае (4,0 %), а летальность равнялась 4,0 % (табл. 1).

Следующий фрагмент работы был посвящен изучению эффективности энтеросорбции у пациентов с аналогичной патологией, которым проводилась адьювантная полихимиотерапия (ПХТ). В первую очередь нас интересовала возможность коррекции эндотоксикоза, усугубленного проведением ПХТ. Особенностью эндотоксикоза при РТК на фоне полихимиотерапии является его многокомпонентность. Побочное цитотоксическое действие химиотерапевтических препаратов и их метаболитов, длительно циркулирующих в биологических жидкостях организма (крови, лимфе), оказывает свое альтертирующее влияние на клеточном, тканевом, органном и системном уровнях. Это влияние реализуется параллельно уже длительно существующей, хронической интоксикации, связанной с наличием опухоли в организме пациента.

Таблица 1

Структура послеоперационных осложнений и уровень летальности в основной и контрольной группах, абс. (%)

Осложнения	Группы больных			
	Основная		Контрольная	
	Кол-во осложне-ний	Умерло боль-ных	Кол-во осложне-ний	Умерло боль-ных
Перитонит	1 (4)	1 (4)	2 (7,1)	2 (7,1)
Межкишечный абсцесс	—	—	1 (3,6)	—
Кишечные свищи	—	—	1 (3,6)	—
Пневмония	—	—	1 (3,6)	—
Нагноение промежуточной раны	2 (8)	—	2 (7,1)	—
Нагноение ран передней брюшной стенки	1 (4)	—	2 (7,1)	—
Всего	4 (16)	1 (4)	9(32,1)	2 (7,1)

ологических эффектов детоксикации и восстановления реактивности организма, критерием развития которых являются клинические симптомы разрешения эндотоксикоза.

Злокачественные опухоли, из-за особенностей метаболизма, для своего роста и развития требуют значительных энергозатрат. Опухолевая ткань представляет собой успешно конкурирующую "ловушку" для важнейших ингредиентов метаболизма — глюкозы, липидов и др. Она может переходить на бескислородный путь освобождения энергии, мобилизовывать аминокислоты и другие компоненты собственных тканей организма (глюконеогенез, аутолиз тканей), образуя в результате значительное количество "шлаковых" продуктов их расщепления. Все это не может проходить бесследно для организма, возникают симптомы интоксикации.

Имея различное происхождение, но общие механизмы формирования и реализации, эндотоксикоз при РТК на фоне адъювантной полихимиотерапии усугубляется еще и тем, что организм пациента переживает достаточно мощный (даже при адекватной анестезиологической защите) операционный стресс, что, несомненно, накладывает определенный отпечаток на состояние реактивности организма пациента в послеоперационном периоде и во время проведения курса ПХТ. Мы можем предположить критическое напряжение компенсаторных механизмов в условиях стресса, сочетающегося с хронической интоксикацией, что непременно найдет отражение в характере и выраженности эндотоксикоза у данной категории больных.

На рис. 1 представлены некоторые механизмы формирования сочетанного эндотоксикоза у больных РТК на фоне ПХТ. Как мы видим, на исходно существующие токсико-анемический и астенический синдромы, частично компенсированные в порядке предоперационной подготовки пациентов и в послеоперационном периоде, наслаиваются гематологический и желудочно-кишечный интоксикационные синдромы, обусловленные цитотоксическими эффектами химиопрепаратов и их метаболитов. Отсутствие значимого блока на этом пути и обуславливает прогрессирование явлений эндотоксикоза. Стандартная программа терапии, реализуемая в период проведения ПХТ, не способна значительно препятствовать развитию и прогрессированию эндотоксикоза.

Проведенные нами исследования показали, что назначение за 3 дня до начала адъювантной полихимиотерапии комбинированного сорбционного препарата СУМС-1М per os из расчета 1,5—2 г/кг/сут в три приема за 30 мин до еды (с момента начала ПХТ препарат в таком же режиме принимали ежедневно в течение 5 дней) оказывает выраженный протективный эффект, блокирующий потенцирование существующих токсических влияний опухоли на организм препаратами для химиотерапии (рис. 1). Лабораторно это было подтверждено увеличением числа эритроцитов в 1,24 раза, уровня гемоглобина в 1,16 раза, числа тромбоцитов в 2 раза, уменьшением СОЭ в 1,97 раза, увеличением числа лейкоцитов в 1,7 раза, нормализацией относительного числа нейтрофилов и лимфоцитов, уменьшением лейкоцитарного индекса интоксикации в 2,35 раза, гематологического показателя интоксикации в 1,83 раза, увеличением альбумина сыворотки крови в 1,56 раза, уменьшением уровня мочевины в 1,5 раза, уровня АлТ в 2,02 раза, АсТ в 1,84 раза, общего билирубина в 1,42 раза, концентрации МСМ с длиной волны 254 нм в 1,45 раза, с длиной волны 280 нм в 1,19 раза (в сравнении с контролем). Контролем послужили пациенты, которым во время ПХТ проводили стандартную дезинтоксикационную инфузионную терапию (в объеме 800-1200 мл/сут солевых растворов), по показаниям назначали церукал, эмесет.

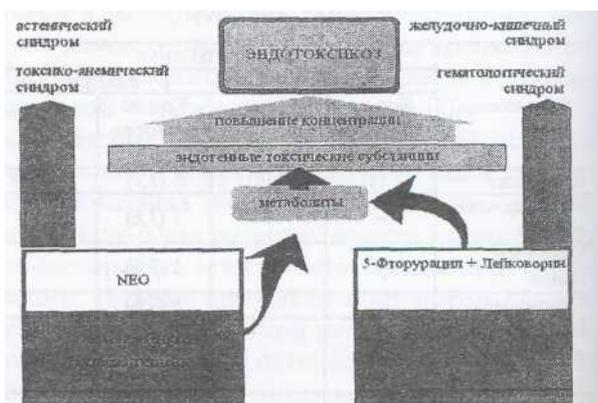


Рис. 1. Некоторые механизмы формирования эндотоксикоза при РТК на фоне ПХТ

Таблица 2

Частота встречаемости клинических проявлений интоксикации (%)

Группы больных	Основная	Контрольная
Лихорадка	9,1	16,7
Тошнота/рвота	27,3*	66,7
Астения	45,5*	91,7
Диарея	13,4*	95,8

Примечание. * – различия в группах статистически достоверны (p<0,05)

Клинически положительное влияние сорбционных технологий на течение и выраженность эндотоксикоза на фоне адъювантной ПХТ проявилось уменьшением частоты диареи в 7,02 раза, астении в 2,01 раза, тошноты/рвоты в 2,44 раза, лихорадки в 1,83 раза (табл. 2).

Говоря о сорбционных технологиях, использованных в нашем исследовании, мы имеем в виду: во-первых, сорбционную активность энтеросорбента СУМС-1М, которая выражается в сорбции опухолевых токсических метаболитов, продуктов обмена веществ (в частности, белкового обмена), метаболитов химиопрепаратов, биологически активных веществ (медиаторов воспаления), газов. Кроме того, имеется важный момент, заключающийся в механическом раздражении стенки кишки, что способствует восстановлению нормальной моторики толстой кишки в послеоперационном периоде. Этими моментами представлены базовые механизмы действия энтеросорбции (рис. 2).

Вторым действующим началом является химический препарат, адсорбированный на поверхности углерод-минерального сорбента, — метронидазол. Как описывалось ранее, сорбционные способности СУМС-1М обеспечивают надежную адсорбцию препарата на поверхности гранул сорбента без изменения свойств метронидазола и сорбционной емкости углерод-минерального сорбента. Пролонгированное действие метронидазола в просвете кишечной трубки обеспечивает противовоспалительное влияние на стенку кишки, антимикробное действие и стимуляцию фагоцитарной активности лейкоцитов (рис. 2).

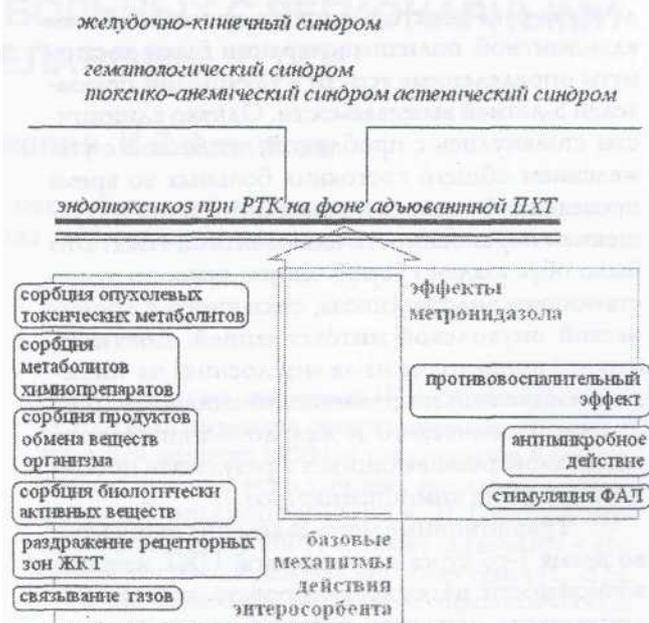


Рис. 2. Механизмы действия комбинированного сорбционного препарата СУМС-1М на эндотоксикоз при РТК на фоне ПХТ

Последний эффект представляется существенным слагаемым регионарных систем защиты организма против ряда альтерирующих факторов. Особенную ценность приобретает указанный момент при длительном нахождении организма в условиях хронической интоксикации и хронического воспаления (параанкротное воспаление). В целом сложение вышеперечисленных эффектов и определяет потенцирование лечебных воздействий сорбента и метронидазола на течение эндотоксикоза при РТК на фоне ПХТ, что и проявляется яркой положительной динамикой клинических и лабораторных критериев, изученных в нашем исследовании.

Заключение

Начиная с 2000 г. адъювантная химиотерапия стала обязательным компонентом комбинированного лечения рака толстой кишки, она призвана уничтожить отдаленные микрометастазы после радикальной операции. Благодаря принятию подобной комплексной программы

лечения рака толстой кишки с использованием адьювантной полихимиотерапии были достигнуты определенные успехи в улучшении показателей 5-летней выживаемости. Однако клиницисты столкнулись с проблемой, связанной с утяжелением общего состояния больных во время проведения 1-го курса полихимиотерапии и ухудшением переносимости адьювантной ПХТ. Это было обусловлено усугублением исходно существующего эндотоксикоза, связанного с хронической опухолевой интоксикацией. Доказано, что это происходит из-за «наслоения» на токсико-анемический и астенический синдромы (рис. 2) гематологического и желудочно-кишечного синдромов, развивающихся в результате побочного действия химиопрепаратов.

Традиционные методы ведения пациентов во время 1-го курса адьювантной ПХТ не дают возможности надежно купировать явления эндотоксикоза, улучшить качество жизни пациентов. Это подтверждается данными лабораторного и клинического обследований. Нами была предпринята попытка простой и в то же самое время надежной коррекции существующего эндотоксикоза, повышения порога переносимости полихимиотерапии. Наглядно доказано, что включение в комплексную программу лечения рака толстой кишки курса энтеросорбции позволяет положительно повлиять на течение эндотоксикоза, блокировав действие эндогенных токсических субстанций. Клинически это проявилось в купировании токсико-анемического и гематологического синдромов, уменьшении выраженности и частоты возникновения астенического и желудочно-кишечного синдромов. Предложенная методика доступна практически во всех медицинских учреждениях и не обладает отрицательными побочными действиями.

Литература

1. Белков С.А., Новоженев ВТ., Николаевский Е.Е. Энтеросорбция в лечении лучевых реакций у больных со злокачественными опухолями гениталий // Совр. пробл. 1993. Т. 2. С. 135-137.
2. Бородин Ю.И., Любарский М.С., Ефремов А.В. и др. Патогенетические подходы к лимфокоррекции в клинике. Новосибирск, СибВО, 1997. 183 с.
3. Картель Н. Т. Возможности терапевтического действия медицинских сорбентов на основе активированных углей // Эфферент. терапия. 1995. Т. 1, №4. С. 11-18.
4. Корытова Л.И. Показания к лучевой терапии у больных раком ободочной кишки // Практик. онкология. 2000. № 1. С. 37.
5. Лисецкий В.А., Старосельский И.В., Черниченко В.А., Гапоненко Е.Д. Обеспечение безопасности интенсивного облучения онкологических больных // Новые методы интенс. терапии в леч. онкол. больных: Тез. докл. Л., 1989. С. 38-39.
6. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. СПб.: СПбМАПО, 1995. 35 с.
7. Мартынюк В.В. Рак ободочной кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) // Практик. онкология. 2000. № 1. С. 3.
8. Мару'санов В.Е., Михайлович В.А., Доманская И.А., Гуло С.Л. Характеристика стадий эндогенной интоксикации // Эфферент. терапия. 1995. Т. 1, № 2. С. 26-30.
9. Семенченя В.А., Бричкова О.Ю. Энтеросорбция в комплексной терапии онкологических больных // Нетрадиционные методы в онкологии: Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. онкологов. Ростов-на-Дону. 1991. С. 50-51.
10. Barnes B.C. Plasma immunosorbition: alteration of humoral immunocomponents as a treatment for cancer // Cancer Bull. 1981. Vol. 33. P. 278-281.
11. Saaristo A., Karpanen T., Alitalo K. Mechanisms of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis // Oncogene. 2000. Vol. 19. P. 6122-6129.
12. Zhu L, Skoultchi A.I. Coordinating cell proliferation and differentiation // Curr. Opin. Genet. Dev. 2001. Vol. 11. P. 91-97.

Поступила 22.10.04