
МЕДИЦИНА

УДК 616–079.4:616–08–06:616.831

НОВЫЙ ПОДХОД В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2005 г. К.Г. Айрапетов

The paper presents a new approach in treatment of oncologic patients with multiple brain metastases. Implementation of pathogenically justified principle of differentiated successive application of methods of bioterapy on autologous media of the body allows to achieve satisfactory results in treatment of such patients having been considered incurable before organization of integral neuro-oncologic service.

Множественность вторичного поражения головного мозга при онкологических заболеваниях выступает как основной прогностически неблагоприятный фактор и, как правило, указывает на три основных аспекта: первое – отсутствие возможности оказания радикального лечения, в частности оперативного, второе – наличие у большинства онкобольных множественных экстракраниальных поражений и третье – весьма короткую ожидаемую продолжительность жизни больных, которая по данным разных авторов обычно не превышает 6 месяцев, даже при проведении химио-лучевого лечения.

В лечении больных с множественными церебральными метастазами онколог располагает, как правило, паллиативными методами, среди которых лекарственная терапия имеет основное значение. Но здесь мы имеем дело с существенными препятствиями, обусловленными, с одной стороны, характером основного заболевания, с другой – недостатками современной лекарственной терапии.

С момента организации специализированного нейроонкологического стационара в РНИОИ появилась объективная возможность госпитализации и оказания специализированной помощи онкологическим больным с множественными церебральными метастазами. При этом в условиях отделения нейроонкологии внедрен новый патогенетически ориентированный подход в комплексном лечении церебральной метастатической болезни, основанный на принципе *последовательного дифференцированного применения методов биотерапии на основе аутологических естественных жидких сред организма*.

В исследование было включено 57 онкологических больных, страдающих злокачественными опухолями различных локализаций, у которых впервые с помощью РКТ/МРТ-исследования было выявлено множественное метастатическое поражение (более 3-х очагов) головного мозга. Опе-

ративное лечение для данных больных было бесперспективным, поэтому после установления нейроонкологического диагноза всем им проводили системное лекарственное лечение по общепринятым схемам, применяющимся при той или иной локализации рака [1].

По способам лекарственного лечения пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу (26 чел.) составили онкобольные, которым в условиях отделения нейрохирургии РНИОИ проводили 3–5 курсов *системной многокомпонентной аутобиотерапии* с введением производных нитрозометилмочевины на аутоплазме, остальных цитостатиков – на аутологичной кровяной клеточной взвеси и цельной аутокрови. Онкологическим больным, имеющим иммуногенные злокачественные опухоли (меланому кожи и рак почки), лечение дополняли включением в схему рекомбинантного интерферона отечественного производства – реаферона, вводимого на аутокрови в соответствии с принципом ранее разработанного в РНИОИ метода *аутогеоиммунохимиотерапии* [2]. В контрольной группе (31 чел.) больные получали 3–5 курсов стандартной системной химиотерапии с введением цитостатиков на физиологическом растворе.

Нейроонкологический мониторинг у онкобольных проводился на этапах лечения и после его окончания включал в себя динамический неврологический и общесоматический осмотр, РКТ-исследование головного мозга.

Сравнительный анализ непосредственных результатов после окончания основного лечения, объективно отражающих клиническую эффективность лекарственной терапии у онкобольных обеих групп, представлен в табл. 1.

Оценивая результативность лечения больных с множественными церебральными метастазами, основной интерес был сосредоточен на сравнении частоты стабилизации и прогрессирования первичного опухолевого процесса и церебральной метастатической болезни.

Как следует из табл. 1, в основной группе частота стабилизации первичного опухолевого процесса оказалась в 1,5 раза выше (76,9 % против 51,6) ($p=0,045$), а общая частота прогрессирования – в 3 раза ниже (15,4 % против 45,2) ($p=0,012$), чем в контрольной группе. При этом важно отметить, что в сравнении с контрольной группой соотношение частоты стабилизации и прогрессирования у больных основной группы оказалось в 4,5 раза выше в пользу преобладания состояния стабилизации генерализованного опухолевого процесса.

В процессе проведения системной многокомпонентной аутобиотерапии у больных основной группы достигнуты весьма впечатляющие результаты со стороны динамики церебральной метастатической болезни (табл. 1). Особенно важно отметить, что только в основной группе получен эффект регрессии метастатических очагов в головном мозге более чем на 50 % (состояние ремиссии) ($p=0,002$). При этом у 3 пациентов, страдающих раком почки, молочной железы и меланомой кожи, была достигнута полная регрессия множественных церебральных метастазов. У больных контрольной группы, получавших цитостатики на стандартном рас-

творителе, частота стабилизации церебральной метастатической болезни оказалась в 1,34 раза меньше по сравнению с основной группой при явном доминировании частоты прогрессирования — в 6,3 раза (48,4 % против 7,7, соответственно) ($p < 0,001$). При этом важно отметить, что у больных основной группы соотношение частоты стабилизации и прогрессирования оказалось в 8,2 раза выше в пользу преобладания состояния стабилизации церебральной метастатической болезни (табл. 1.).

Таблица 1

Сравнительная оценка непосредственных результатов лекарственной терапии в изучаемых группах онкологических больных с множественными церебральными метастазами после окончания основного лечения

Результаты лекарственной терапии		Контрольная группа, n=31		Основная группа, n=26	
		абс. число случаев	%	абс. число случаев	%
Активность первичного опухолевого процесса	Ремиссия (регресс опухолевых очагов >50 %)	1	3,2±3,0	2	7,7±5,3
	Стабилизация	16	51,6±8,9	20	76,9±8,2* (p=0,045)
	Прогрессирование	14	45,2±9,0	4	15,4±7,0* (p=0,012)
	Соотношение стабилизация/прогрессирование	1,14/1		5,0/1	
Всего		31	100	26	100
Активность церебральной метастатической болезни	Ремиссия (регресс метастатических очагов > 50%)	0	0	6 (3 чел. — полная регрессия)	23,1±8,2* (p=0,002)
	Стабилизация	16	51,6±8,9	18	69,2
	Прогрессирование	15	48,4±8,9	2	7,7±5,3* (p<0,001)
	Соотношение стабилизация/прогрессирование	1,1/1		9,0/1	
Всего		31	100	26	100
Итого	Ремиссия	1	1,6±1,5	8	15,4±7,0* (p=0,037)
	Стабилизация	32	51,6±8,9	38	73,1±5,3 (p=0,093)
	Прогрессирование	29	46,8±9,0	6	11,5±6,3* (p=0,002)
	Соотношение стабилизация/прогрессирование	1,1/1		6,33/1	
Всего		62	100	52	100

Примечание. Различия по критерию Стьюдента для зависимых выборок: * — статистически достоверные отличия между основной и контрольной группами ($p < 0,05$).

Анализ изменения неврологической симптоматики у больных основной и контрольной групп проводили в процессе системной химиотерапии на этапах наблюдения до начала и после завершения основного лечения.

Клинический анализ неврологической симптоматики у онкобольных с множественными церебральными метастазами, проведенный до начала лекарственной терапии, показал практически одинаковое распределение частоты основных неврологических синдромов в исследуемых группах (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика и распределение основных неврологических синдромов у онкологических больных с множественными церебральными метастазами в сравниваемых группах до начала лекарственной терапии

Неврологический синдром	Контрольная группа, n=31		Основная группа, n=26		Всего, n=57	
	абс. число случаев	%	абс. число случаев	%	абс. число случаев	%
Корковые / психические нарушения:	22	70,9±8,1	19	73,1±8,7	41	71,9±5,9
Общемозговой синдром	28	90,3±5,4	24	92,3±5,3	52	91,2±3,8
Менингеальный синдром	8	25,8±7,8	7	26,9±8,7	15	26,3±5,8
Судорожный синдром	14	45,2±8,9	12	46,2±9,7	26	45,6±6,6
Очаговый синдром	26	83,8±6,5	22	84,6±7,0	48	84,2±4,8

Сравнительный анализ в обеих группах показывает, что если до начала лечения распределение неврологических синдромов было практически одинаковым, то после лечения видно, что лучшая динамика отмечается в основной группе, где больные с множественными церебральными метастазами получали курсы многокомпонентной аутобиотерапии (табл. 3).

В частности, следует отметить, что достоверные отличия получены в изменении тех неврологических синдромов, которые наиболее значимы и выражены при множественном метастатическом поражении головного мозга (табл. 3). В контрольной группе больных частота корковых/психических нарушений после лечения осталась без изменений, тогда как в основной группе, в динамике многокомпонентной аутобиотерапии, выраженность указанных симптомов удалось снизить в 2 раза (различие между группами после лечения статистически значимое, $p=0,012$). Подобная тенденция в динамике различных способов химиотерапии получена в из-

менении общемозгового синдрома в пользу целесообразности применения многокомпонентной аутобиотерапии (различие между группами после лечения статистически значимое, $p=0,054$).

Таблица 3

Характеристика и распределение основных неврологических синдромов у онкологических больных с множественными церебральными метастазами в сравниваемых группах после окончания лекарственной терапии

Неврологический синдром	Контрольная группа, n=31		Основная группа, n=26		Всего, n=57	
	абс. число случаев	%	абс. число случаев	%	абс. число случаев	%
Корковые / психические нарушения	22	70,9±8,1	10	38,4±9,5* ($p=0,012$)	32	56,1±6,5
Общемозговой синдром	26	83,9±6,5	16	61,5±9,4* ($p=0,054$)	42	73,7±5,8
Менингеальный синдром	6	19,3±7,0	3	11,5±6,3 ($p>0,05$)	9	15,8±4,8
Судорожный синдром	13	41,9±4,9	5	19,2±7,7** ($p=0,06$)	18	31,6±6,1
Очаговый синдром	23	74,2±7,8	14	53,8±9,7** ($p=0,11$)	37	64,9±6,3

Примечание. * — статистически достоверные отличия между группами ($p<0,05$); ** — тенденция статистически достоверного различия между группами ($0,05<p<0,1$).

По динамике остальных неврологических синдромов необходимо отметить тенденцию статистически значимых отличий ($0,05<p<0,1$) изменения очагового и судорожного синдромов в основной группе больных по сравнению с контрольной (табл. 3).

Согласно концепции А.И. Арутюнова [3], развитие опухолевого процесса в центральной нервной системе имеет определенные клинко-патофизиологические фазы (стадии), а именно компенсации, субкомпенсации и декомпенсации, и проявление опухолей головного мозга в итоге определяется состоянием компенсаторных способностей организма.

Учитывая, что большинство больных с множественными церебральными метастазами на момент первичного поступления в клинику имели тяжелое и среднетяжелое состояние, интерес представляла оценка динамики изменения клинко-патофизиологических фаз развития церебральной метастатической болезни, что, на наш взгляд, было важным в изучении влияния специального лечения на болезнь поврежденного мозга при его метастатическом поражении (табл. 4).

Таблица 4

**Распределение онкологических больных с множественными
церебральными метастазами в сравниваемых группах
по фазам развития церебральной метастатической болезни
до начала лекарственной терапии**

Фаза развития болезни	Контрольная группа, n=31		Основная группа, n=26		Всего, n=57	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Компенсация	4	12,9±6,0	3	11,5±6,2	7	12,3±4,3
Субкомпенсация	18	58,1±8,8	14	53,8±9,7	32	56,1±6,5
Декомпенсация	9	29,0±8,1	9	34,6±9,3	18	31,6±6,1
Всего:	31	100	26	100	57	100

Как следует из табл. 4, большая часть пациентов обеих групп на момент первичного поступления находилась в состоянии суб- и декомпенсации со стороны ЦНС, что клинически проявлялось частичным или полным нарушением трудовой и бытовой адаптации больных, отчетливыми признаками повышения внутричерепного давления, выраженными неврологическими признаками, главным образом, корковыми/психическими нарушениями, общемозговым и очаговым синдромами.

Табл. 5 демонстрирует динамику изменения клинико-патофизиологических фаз развития церебральной метастатической болезни у больных множественными церебральными метастазами под действием проводимого специального лекарственного лечения.

Таблица 5

**Распределение онкологических больных с множественными
церебральными метастазами в сравниваемых группах
по фазам развития церебральной метастатической болезни
после окончания лекарственной терапии**

Фаза развития болезни	Контрольная группа, n=31		Основная группа, n=26		Всего, n=57	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Компенсация	5	16,1±6,5	11	42,3±9,6* (p=0,026)	16	28,1±5,9
Субкомпенсация	15	48,4±8,9	13	50,0±9,8	28	49,1±6,6
Декомпенсация	11	35,5±8,6	2	7,7±5,3* (p=0,007)	13	22,8±5,5
Всего:	31	100	26	100	57	100

Примечание. * — статистически достоверные отличия между группами (p<0,05).

После завершения основных курсов лекарственного лечения между двумя сравниваемыми группами больных получены статистически значимые различия по фазам компенсации и декомпенсации состояния пациентов, обусловленного течением мозговой болезни (p=0,026 и p=0,007 соот-

ветственно) (табл. 5). После лечения в контрольной группе изменения произошли в сторону увеличения частоты декомпенсации (35,5 %), что было связано с высоким процентом прогрессирования церебральной метастатической болезни у данных больных (табл. 1). В основной группе, после окончания многокомпонентной аутобиотерапии была достигнута противоположная динамика. Ввиду высокой частоты ремиссии и низкой частоты прогрессирования церебральной метастатической болезни (табл. 1) у больных основной группы в динамике аутобиотерапии произошло увеличение частоты компенсации и снижение частоты декомпенсации в среднем в 4 раза, что можно расценивать как очень хороший результат (табл. 5).

Итак, на основании полученных положительных результатов лечения у больных с множественными метастазами головного мозга можно констатировать, что многокомпонентная аутобиотерапия как альтернатива стандартной системной биохимиотерапии является новым эффективным методом лекарственного лечения вторичного поражения головного мозга у онкологических больных, страдающих метастатическим раком. Оригинальность нового метода лечения заключается в уникальном свойстве аутобиотерапии — *нейротропности ее лечебного вектора*, за счет чего становится возможным адресовать разнонаправленное патогенетическое действие методики к различным механизмам развития церебральной метастатической болезни.

Литература

1. *Переводчикова Н.Н.* Химиотерапия опухолевых заболеваний. М., 2000.
2. *Айрапетов К.Г.* Традиционная и модифицированная аутогеомохиотерапия в комплексном лечении больных неходжкинскими лимфомами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2002.
3. *Арутюнов А.И.* // Опухоли головного мозга / Под ред. А.И. Арутюнова. М., 1970. С. 4–11.

*Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт МЗРФ*

18 мая 2005 г.

УДК: 616-079.4: 616-08: 616-006.822.04: 611.66

ГИПОФИЗ-НАДПОЧЕЧНИКОВЫЙ ГОМЕОСТАЗ У БОЛЬНЫХ ХОРИОКАРЦИНОМой МАТКИ

© 2005 г. *В.А. Иванова, А.М. Тютюнова*

Blood concentration of cortisol in patients with choriocarcinoma is significantly higher in comparison with healthy individuals. Androgenic hormones (17-KS and DAE) exceed the norm 1.3 and 1.6 times, correspondingly.

В настоящее время многочисленные данные свидетельствуют о важной роли гипофиз-надпочечниковой системы в патогенезе опухолевого роста