

как правило, нескольких линий химиотерапии по поводу прогрессирования заболевания. Исследование, проведенное ECAS, на наш взгляд, поставило точку в дискуссии о преимуществах гемотрансфузии перед гемостимуляцией и наоборот. Каждый из этих методов лечения является самостоятельным и должен применяться строго по показаниям в соответствии не только с уровнем гемоглобина, но и в соответствии с клинической ситуацией.

Гемотрансфузию следует рассматривать как частный случай гомологичной трансплантации [3]. При этом всегда следует помнить, что гемотрансфузия, увеличивая уровень гемоглобина, не устраняет причину и патогенетические механизмы развития анемии. В настоящее время гемотрансфузии в онкологии показаны при длительных травматичных хирургических операциях, остром кровотечении, при некоторых гематологических заболеваниях и для профилактики и лечения хронической анемии при цитостатическом лечении, однако, четко установлен уровень гемоглобина, определяющий в последнем случае показания к выбору метода лечения анемии. Уровень гемоглобина <8 г/дл при хронической анемии – это показание к гемотрансфузии. В последующем производится оценка эффекта лечения по уровню гемоглобина. При уровне гемоглобина <9 г/дл, но >8 г/дл (независимо от проведения гемотрансфузии) методом выбора является стимуляция эритропоэза эпрексом в стандартном режиме.

Помимо непосредственного эффекта стимуляции гемопоэза, эритропоэтин, в частности эпрекс, обладает эффектом нейропротективного действия, а также на больший промежуток времени нормализует или улучшает качество жизни этой категории больных. Больные, включенные в исследование в МООД, прослежены по окончании лечения эпрексом в течение в 18 месяцев. За это время статистически достоверных отличий от контрольной группы больных (без эритропоэтина) по критериям выживаемости и длительности безрецидивного периода не установлено.

Выводы. Анемия у больных, получающих комбинированное лечение по поводу рака яичников, встречается в подавляющем большинстве случаев наблюдений. Факторами риска развития анемии при цитостатической терапии рака яичников являются: исходно низкий уровень гемоглобина, женский пол пациенток, использование препаратов платины, особенности патогенеза рака яичников, прогрессирование заболевания и возраст 50-60 лет и старше. Основным патогенетическим механизмом воздействия анемии на гомеостаз пациенток является тканевая гипоксия. Критерием выбора метода коррекции и лечения анемии является уровень гемоглобина и клинические особенности возникновения и проявления анемии. Эритропоэтин, устраняя анемию, улучшает качество жизни больных раком яичников в процессе комбинированного лечения. Применение гемостимуляции эритропоэтином не ухудшает прогноз основного заболевания при раке яичников.

Литература

1. Bokemeyer C. et al. // Eur J Clin Invest.– 2005 Dec.– Vol. 35 Suppl 3.– P.26–31.
2. Ludwig H. et al. // Eur J Cancer.– 2004.– №15 – P. 2293.
3. Peter J. et al. // Oncology.– 2006.– Vol. 70 (1).– P. 34–48.
4. Shasha D. // Semin Hematol.– 2001.– Vol.38(suppl 7) – P. 8.
5. Vaupel et al.// Strahlenther. Oncol.– 182.– Vol. 63-71.– 2006.

УДК 616.18; 616-006; 618.211

ПРИМЕНЕНИЕ ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДИК ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОБЩЕЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Л. ИСТОРИН, В.Е. ВОЙЦИЦКИЙ, А.В. ПАТОКА, А.К. РОВИНА, О.А. КАЧУК*

Общая управляемая гипертермия (ОУГТ) свыше 43° С в настоящее время широко используется в онкологической практике, как методика, потенцирующая действие химио- и лучевой терапии, что подтверждено многочисленными исследованиями [1, 2, 9, 10]. Проведение ОУГТ обеспечивает нагрев всех органов и

тканей организма до определенной температуры и поддержание этой температуры в течение времени, достаточного для онколитического воздействия. В то же время, состояние общей гипертермии представляет собой один из вариантов тяжелого стресса, адаптация к которому лежит за пределами физиологических возможностей организма [3]. Это проявляется чрезмерным напряжением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, активирующей свободно-радикального окисления, развитием эндотоксикоза. Следствием этого являются изменения показателей параклинического контроля гомеостаза – рост концентрации средних молекул (СМ), продуктов свободно-радикального окисления. Несмотря на применение ОУГТ в мировой онкологической практике, отсутствуют литературные данные, позволяющие судить о наиболее адекватных и предпочтительных методах детоксикации в пред- и ближайшем постгипертермическом периодах.

Цель работы – изучение эффективности использования методик эфферентной терапии в ближайшем пред-, и постгипертермических периодах у больных раком молочной железы..

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 48 пациенток раком молочной железы. Средний возраст больных составил 46±9,9 лет. Проведено 53 сеанса общей управляемой гипертермии (ОУГТ) водоструйным методом. Продолжительность сеанса ОУГТ (от начала активного согревания до прекращения воздействия теплового фактора) составила 31,5±7,13 минут. Процедура ОУГТ проводили под общей анестезией после предварительной пункции и катетеризации магистральной вены. Для поддержания адекватных вентиляционно-перфузионных отношений, более мягкой синхронизации пациента с респиратором уменьшения расхода релаксантов применяли ВЧ ИВЛ (частота дыхания 120-124 в минуту, рабочее давление – 0,8-1,0 атм.) [6]. Каждый сеанс ОУГТ вели на фоне предпроцедурной гемодилюции (15-20 мл/кг веса больного), инфузионно-трансфузионной терапии под контролем ЦВД и темпа почасового диуреза.

Больные разделены на две группы: контрольная (1-я группа) – 26, основная (2-я группа) – 27 сеансов общей управляемой гипертермии (ОУГТ). Группы различались по методам детоксикации в пред- и ближайшем постгипертермическом периодах.

В контрольной группе предпроцедурная детоксикация не велась. Для детоксикации в ближайшем постгипертермическом периоде проводилась только инфузионно-трансфузионная терапия под контролем ЦВД, форсированный диурез. В основной группе проводили энтеросорбцию «энтеросгелем» в дозе 1 г/кг·сутки в течение трех дней перед сеансом ОУГТ. С целью детоксикации в течение первых 3-х часов после окончания ОУГТ использовали непрямо химическое окисление (НХО) гипохлоритом натрия в концентрации 600 мг/л в дозе 1/10 ОЦК со скоростью 50 кап/мин [5] и раствор антиоксиданта «реамберин» отечественного производства фирмы «Полисан» на основе янтарной кислоты (1,5 % раствор – 400 мл однократно) [8], обладающего выраженными антиоксидантными и детоксицирующими свойствами. Прооксидантную активность сыворотки крови оценивали по лейкоцит-модулирующей активности (ЛМА) сыворотки [7]. Определение вторичных стабильных продуктов ПОЛ по уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови проводили по методу Y. Yagi [11] по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Степень выраженности эндотоксикоза изучали по уровню СМ (254 нм, 280 нм). Этапы исследования: 1-й – при поступлении в стационар; 2-й – перед началом сеанса ОУГТ; 3-й – через 3; 4-й – через 6; 5-й – через 9 и 6-й – через 12 часов после сеанса ОУГТ.

Всем больным определяли общепринятые клинические (лейкоцитоз, лимфоцитоз, гемоглобин, гематокрит, эритроциты, СОЭ, ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации и др.) и биохимические (общий белок, альбумин, креатинин, электролиты, АЛТ, АСТ, ЛДГ и др.) параметры в те же временные интервалы. Термометрию осуществляли параллельно в пищеводе и в полости рта. Температуру теплоносителя поддерживали в интервале 45-46° С. Экспозиция пиковой температуры была различной и зависела от состояния пациенток и целей, которые преследовались (лечебная, профилактическая ОУГТ). Больным проводили неинвазивный мониторинг АД_{ср} (среднее артериальное давление), ЧСС (частота сердечных сокращений), SpO₂, измерение ЦВД (центральное венозное давление) каждые 3 часа. Риск анестезии по ASA (American society of anesthesiology) – II-III класс.

Данные обрабатывали по программе Exel XP. Рассчитывали ср. арифметические величины (M), ошибки средних (m). Достоверность отличий оценивали по t-критерию Стьюдента.

* Новосибирский областной онкологический диспансер, Новосибирский ГМУ, кафедра онкологии; 630108, Новосибирск, ул. Плеханова 2 отделение анестезиологии-реанимации, тел.:(383)-343-37-42

Результаты. Молекулярные процессы при термической нагрузке больше касаются состояния белковых структур. На определенном тепловом рубеже белок подвергается необратимой денатурации, которой предшествует короткая стадия обратимых и структурных и функциональных повреждений. Денатурированные термолабильные белки становятся источником эндотоксикоза, то есть вторичным фактором поражения [2]. Стрессовые состояния, в т.ч. состояние гипертермии, сопровождаются увеличением интенсивности радикальных реакций. Токсическое действие липидных перекисей проявляется главным образом не в момент воздействия высокой температуры, которое в ряде случаев может быть кратковременным, а в более позднем периоде, как результат предшествующей высокой гипертермии [4]. Эти положения служат основанием применения эфферентных методик - энтеросорбции «энтеросгелем» в предгипертермическом, а непрямого химического окисления гипохлоритом натрия и антиоксиданта «реамберин» в ближайшем постгипертермическом периодах (табл.).

Динамика уровня эндотоксикоза и ПОЛ на этапах исследования (M ± m)

Параметр	Контрольная группа (n=26)					
	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап	5-й этап	6-й этап
СМ 254нм	0,27±0,02	0,28±0,04	0,44±0,25	0,48±0,14	0,5±0,19	0,46±0,11
СМ 280нм	0,347±0,05	0,37±0,06	0,6±0,2	0,608±0,12	0,606±0,19	0,515±0,12
МДА нмоль/мл	4,11±0,5	4,08±0,52	4,92±0,6	4,87±0,64	3,88±0,89	3,38±0,79
ЛМА усл.ед	0,81±0,2	0,88±0,22	0,89±0,17	0,79±0,2	0,62±0,16	0,55±0,16
Лейкоцитоз 10^9 /л	5,67±2,09	6,54±3,2	14,37±5,15	12,88±4,43	11,01±2,85	9,82±3,38
ЛИИ усл.ед.	1,77±0,89	2,95±1,79	6,04±2,36	6,68±2,42	6,06±2,52	4,87±1,87
	Основная группа (n=27)					
СМ 254нм	0,28±0,04	0,24±0,04**	0,33±0,07*	0,37±0,07**	0,36±0,07**	0,35±0,09***
СМ 280нм	0,34±0,07	0,315±0,08**	0,453±0,14**	0,508±0,08**	0,447±0,06***	0,396±0,06***
МДА нмоль/мл	4,06±0,5	3,76±0,41*	4,48±0,5**	4,35±0,51**	3,6±0,66	3,13±0,45
ЛМА усл.ед	0,78±0,12	0,76±0,2*	0,71±0,18***	0,6±0,19**	0,53±0,17	0,43±0,08**
Лейкоцитоз 10^9 /л	5,62±1,47	5,4±1,76	10,28±3,34**	9,26±2,39***	8,38±1,78***	7,8±1,67*
ЛИИ усл.ед.	1,64±0,67	2,03±0,87*	4,56±0,9**	5,31±1,47*	4,89±1,51*	3,94±0,87*

Примечание: * - < 0,05; ** - < 0,01; *** - < 0,001 по сравнению с соответствующим этапом исследования в контрольной группе

По исходным показателям – СМ (254 и 280нм), МДА, ЛМА, лейкоцитоз и ЛИИ – группы были сопоставимы. Во 2-й группе после проведения в течение 3-х суток энтеросорбции перед началом сеанса ОУГТ все параметры (кроме лейкоцитоза) были достоверно ниже, чем в контроле, что говорит о более низкой степени эндотоксикоза и интенсивности свободно-радикального окисления. Исследование уровня СМ (254; 280) показало, что проведение сеанса ОУГТ сопровождается подъемом ≥ 2 раза концентрации СМ в ближайшем постгипертермическом периоде (3-5 этапы) со снижением эндотоксикоза к 12-ти часам после конца процедуры. Исследование этого же параметра на фоне применения НХО и антиоксидантной терапии «реамберином» выявило подобные, но менее выраженные сдвиги с пиком изменений, приходящимся на 4-й этап исследования.

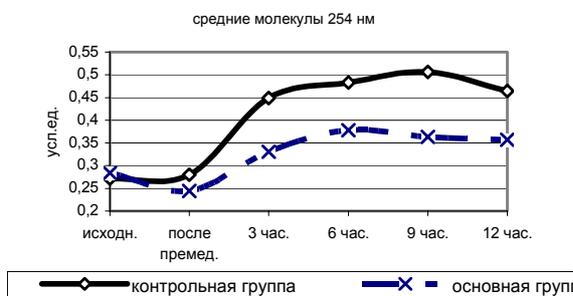


Рис. 1 Динамика уровня СМ 254 нм при проведении ОУГТ

На всех этапах (кроме 1-го) в основной группе были достоверно более низкие значения уровня СМ, но исходного уровня через 12 часов после окончания сеанса ОУГТ не достигли в обеих группах. Динамика изменений уровня СМ 254 нм см. на рис. 1. После окончания ОУГТ в контроле зафиксирован рост ЛМА (на 11%) и уровня МДА (на 25%) с максимумом изменений, приходящимся на 3-4-й этапы исследования, на 5-м этапе – возврат к исходным значениям, на 6-м этапе – снижение показателей ниже исходных (МДА на 12%; ЛМА на 14%).

Рис. 2 Динамика уровня МДА при проведении ОУГТ

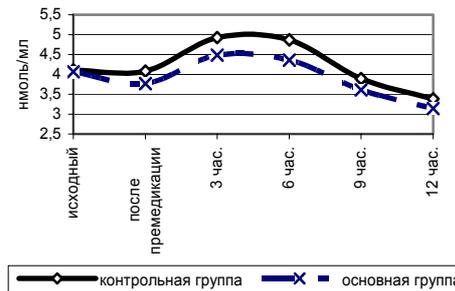


Рис. 2 Динамика уровня МДА при проведении ОУГТ

Таблица

В основной группе были отмечены практически параллельные, но достоверно более низкие значения на всех этапах, кроме 5-6-го для МДА и 5-го для ЛМА. Исследование лейкоцитоза и ЛИИ показывает, что применение гипохлорита натрия и реамберина сглаживает интенсивность патофизиологических сдвигов и обеспечивает более гладкое течение ближайшего постгипертермического периода. Достоверные данные по лейкоцитозу и ЛИИ получены в основной группе на всех этапах (кроме исходных показателей и 2-го этапа по лейкоцитозу) (рис. 2).

При исследовании прооксидантной активности сыворотки крови (ЛМА) и вторичных продуктов ПОЛ по уровню МДА выявлено статистически достоверное снижение уровня перечисленных параметров в основной группе перед началом проведения сеанса ОУГТ, что доказывает целесообразность проведения предпроцедурной энтеросорбции. Наличие фактора альтерации «гипертермический стресс» сопровождается повышением интенсивности процессов свободно-радикального окисления, что и подтверждается дальнейшими исследованиями.

Выводы. Состояние общей гипертермии свыше 43° С представляет собой один из вариантов тяжелого стресса, что проявляется напряжением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, активацией свободно-радикального окисления, развитием эндотоксикоза. Включение в предпроцедурную подготовку энтеросорбции достоверно уменьшает уровень исходного эндотоксикоза перед проведением сеанса ОУГТ и создает предпосылки для более гладкого течения постгипертермического периода. Использование на этом фоне непрямого химического окисления гипохлоритом натрия и антиоксидантной терапии реамберином снижает интенсивность патофизиологических сдвигов и дает стабильность ближайшего постгипертермического периода.

Литература

1. Александров Н.Н. и др. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей. – М. 1980.
2. Баллюзек Ф.Б. и др. Контролируемая лечебная гипертермия. – СПб.: Росток, 2004.
3. Ефремов А, Симакова И // Сиб. консил. – 2004. – №5. – С. 40.
4. Козлов Н.Б. Гипертермия: биохимические основы патогенеза, профилактики, лечения. – ВоронежГУ. – 1990.
5. Костюченко А. Эфферентная терапия. – СПб. – 2000.
6. Литвинов И.В. Выбор способа искусственной вентиляции легких при общей управляемой гипертермии у онкологических больных: Дис... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1998.
7. Маянский Д.Н. и др. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. – Ч. 2. – Новосибирск, 1996.
8. Оболенский С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: методические рекомендации. – СПб.: Полисан. – 2003.
9. Сувернев А.В., Верещагин И.П. // Тез. докл. науч.-практ. конф. – М., 2001. – С. 221–222.
10. Lees D., Kim Y. // Anesthesiology. – 1980. – Vol.52. – P. 418.
11. Yagi Y. et al. // Experientia. – 1976. – № 7. – P. 905–910.