

безусловно, должна быть этапной, строго индивидуальной, ее следует проводить в специализированных эндокринных стационарах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.Г., Нечай А.И. (ред) Синдром Иценко-Кушинга. – Л., 1988. – С. 51-71.
2. Вавилов А.Г., Трофимов В.М., Демко А.Е // II Всероссийский съезд эндокринологов: Тез. докл. – Челябинск, 1991. – С.224.
3. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С., Воронцов В.И. и др. // Материалы 1-го Всероссийского симпозиума. – СПб., 1992. – С.8-13
4. Жуковский М.А. Керцман В.И., Зайратьянц В.Б. // Клин. мед. – 1969. – №8. – С.19-25.
5. Ильина О.И. Отдаленные результаты реабилитации больных после двусторонней тотальной адреналэктомии по поводу болезни Иценко-Кушинга / Автореф. канд. дисс. – М. – 1978. – 22 с.
6. Казеев К.Н., Куратев Л.В., Базарова Э.Н., Серпуховитин С.Ю. Узловые вопросы хирургического лечения болезни Иценко-Кушинга. Хирургия надпочечников // Материалы 1-го Всероссийского симпозиума. – СПб., 1992, – С.21-22.
7. Трофимов В.М., Вавилов А.Г., Вишневская Е.В., Шустов С.Б. // Международный симпозиум "Физиология гипофизарно-адренокортикальной системы": Тез. докл. – Л. 1990. – С.191-192.
8. Штифс А.К., Галвиныш А.В., Круминя Г.А. // Вопр. эндокринол. – Тарту, 1984. – С.208-209.
9. Уголев А.М., Радбиль О.С. Гормоны пищеварительного тракта. – М., 1995. – С.73.
10. Bergan A., Haugen H.N., Flatmark A. // Acta chir. Scand. – 1978. – V.144, №1. – P.13-15.
11. Burnett A.N. et al. // J.Urol. – 1973. – V.109, №3. – P. 321-324.
12. Chalmers R.A., Mashiter K., Loplins M.F. // Lancet. –1981. – V.2, № 8257. – P. 1196-1199.
13. Cronin C., Igoe D., Duffy M.J., Cunnigogham S.K., McKenna T.J. // Clin. Endocrinol. – 1990. – V.33. – P. 27-33.
14. Ernest J., Ekman H. // Acta Endocrinol. – 1972. – V.69. Suppl.160. – P. 1-41.
15. Funder J.W // Clin. Endocr. – 1996. – V.45, №6. – P. 651-656.
16. Kozak G.P. et al. // Ann. Intern. Med. – 1966. – V.64, №4. – P. 778-785.
17. Kubota K. et al // Clin. Endocrinol. – 1996 – V.44, №1. – P. 111-116.
18. Tourniaire J. et al. // Lyon med. – 1975. – V. 233, № 8. – P. 799-804.
19. Urbanic R.C., Georg I.M. // Medician (Baltimore). – 1981. – V.60, №1. – P. 14-24.
20. Zumoff B. et al. // J.Clin.Endocr. Metab. – 1980. – V. 57. – P. 330-333.

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И БОНЕФОСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОСТНЫХ ОСТЕОЛИТИЧЕСКИХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*П.Ю. Поляков, Н.А. Ларионова, О.А. Быченков,
В.Г. Моськин, Г.А. Сташук*
МОНИКИ

Несмотря на достигнутые успехи в лечении злокачественных опухолей основных локализаций, у части больных развиваются отдаленные метастазы с поражением различных костей скелета. Частота метастатического поражения костей при злокачественных опухолях различной локализации неодинакова, но в целом оно наступает достаточно часто, в среднем достигая по сводным стати-

стическим данным 28-85%. Наиболее часто метастазируют рак молочной железы и простаты – в 47-85%. У большинства больных при метастатическом поражении костей наблюдаются трудно переносимые боли, ограничение подвижности суставов, патологические переломы. Эта клиническая картина наиболее характерна для остеолитических метастазов.

Все перечисленное значительно ухудшает качество жизни больных, зачастую приковывая их на длительное время к постели. Выраженный болевой синдром требует назначения высоких доз наркотических анальгетиков. Патологические переломы часто сопровождаются усилением болей, развитием вторичных осложнений (например, параплегий) и нередко являются причиной более ранней смерти больных.

Вместе с тем, наступление раннего фатального исхода при поражении метастазами костей нельзя считать неизбежным. Так, по сведениям, основанным на анализе 489 больных раком молочной железы [4] медиана выживаемости при метастазах в кости составила 24 мес, а в печень – только 3 мес.

Относительно длительная выживаемость больных с метастатическим поражением костей делает актуальным проведение эффективного паллиативного лечения с целью улучшения качества их жизни в плане купирования болевого синдрома и укрепления механической прочности кости.

Наиболее часто в отечественной и зарубежной онкологической практике в этих целях применяется лучевая терапия, при которой у значительной части больных удается добиться ремиссии болей в среднем на 3-6 мес [1]. Зачастую, однако, наступает рецидив болей и возникает необходимость в повторном облучении или в применении наркотических анальгетиков.

В последние годы наметился новый подход к лечению костных метастазов за счет использования препарата бонефос (клодронат), производимого финской фирмой "Лейрас" (разрешенного к применению в Российской Федерации с 1993 г.).

Химически бонефос относится к бифосфонатам, которые действуют преимущественно на костную ткань. Его главное фармакологическое действие – ингибирование резорбции кости, механизм которого заключается в предохранении от растворения кристаллов гидроксиапатита и прямом снижении активности остеокластов. Имеются также некоторые данные, согласно которым бонефос оказывает опосредованное действие на активность остеокластов путем подавления различных медиаторов [10]. Селективность действия бонефоса вызвана сильным сродством его к кальцию, поэтому он распределяется, главным образом, по скелету.

В концентрациях, которые вызывают ингибирование резорбции кости, бонефос не действует на нормальный процесс минерализации в костной ткани.

Лечебный эффект бонефоса достигается подавлением ненормального разрушения костной ткани при болезнях, сопровождающихся усиленным остеолизом, в том числе и при наличии остеолитических метастазов.

тических метастазов, при которых разрушение костной ткани наиболее выражено [6].

При остеоллизе с резорбцией кости бонефос высвобождается в окружающие ткани, образуя очень высокую локальную концентрацию. Он захватывается из тканевой жидкости остеокластами, осуществляющими разрушение кости. Следствием этого является значительное уменьшение числа остеокластов и их функциональные и морфологические изменения. При этом реализуется уникальная способность бонефоса ингибировать активность остеокластов и вследствие этого снижать резорбцию костной ткани [7].

Клинические исследования последних лет свидетельствуют, что применение бонефоса у больных с костными метастазами приводит к значительному уменьшению болевого синдрома, вызванного разрушением кости опухолью, подавляет прогрессирование существующих и предупреждает возникновение новых метастазов, сокращает частоту патологических переломов [3,5,9].

Несмотря на то, что лечение бонефосом не является собственно цитотоксическим, оно представляет собой один из реальных путей повышения качества жизни этих пациентов. Кроме того, известно, что бонефос не является альтернативой к проведению специального противоопухолевого лечения (химиотерапии и/или гормонотерапии) и может применяться независимо от него [2].

Учитывая особенности механизма действия бонефоса и его эффективность при лечении онкологических больных, нам представляется целесообразным изучить возможности его совместного применения с лучевой терапией при лечении костных метастазов рака с выраженной костной резорбцией (остеолитических) в расчете на синергизм при совместном действии обоих лечебных факторов.

Выбор методики лучевой терапии. Для лечения больных с метастатическим поражением костей применяется дистанционная гамма-терапия. Обычно используются крупные фракции по 4-8 Гр до СОД 18-24 Гр.

Наш выбор сделан в пользу применения методики интенсивно-концентрированного облучения. По этой схеме ежедневно к очагу поражения подводят разовую дозу 4 Гр, на курс — 5-6 фракций, СОД — 20-24 Гр (адекватно 32-35 Гр при классическом фракционировании дозы). Выбор данной методики основан на том, что использование фракций по 4 Гр имеет преимущество перед применением более крупных фракций, так как позволяет облучать большие объемы. Например, при поражении костей таза облучать последовательно одну, а затем вторую половину таза.

Кроме того, при использовании 5-6 фракций по 4 Гр не исключена возможность повторного облучения при возобновлении болей.

Выбор дозировки и способа введения бонефоса. В проведенных ранее исследованиях оптимальная схема применения бонефоса для лечения болевого синдрома, обусловленного метастатическим поражением костей, не установлена. Вместе с тем указы-

вается, что при использовании бонефоса перорально в дозе 1600 мг в сутки в большинстве наблюдений достигается достаточно выраженный обезболивающий эффект у больных раком молочной железы.

При этом прием препарата хорошо переносится на протяжении 4-6 месяцев и, в отличие от внутривенного введения препарата, не наблюдается побочных эффектов. Лишь у 10% пациентов встречаются умеренные и быстро преходящие диспепсические явления [8]. Существенно, что различий в фармакокинетике препарата в зависимости от способа введения не выявлено.

Мы остановили свой выбор на следующей схеме: перорально две капсулы по 400 мг $\times 2$ раза в день (1600 мг в сутки).

Поскольку абсорбция бонефоса из желудочно-кишечного тракта снижается, если в пище содержится большое количество кальция или другие дивалентные ионы металлов, с которыми бифосфонаты легко связываются, бонефос целесообразно принимать через 1 час или более после еды, избегая его сочетания с железосодержащими препаратами, антацидными средствами и продуктами, богатыми кальцием.

Разработка методики совместного применения лучевой терапии и бонефоса при лечении остеолитических костных метастазов рака. Как свидетельствуют данные литературы, обезболивающий эффект от приема бонефоса наступает в среднем через 7-10 дней. Момент начала проявления анальгезии и степень ее выраженности связывают с началом подавления резорбтивных процессов в пораженном участке кости [7]. Исходя из этого, а также для создания условий для возможности оценки самостоятельного обезболивающего эффекта бонефоса, мы разработали следующую методику химиолучевого лечения: бонефос назначается в дозе 1600 мг ежедневно (2 капсулы $\times 2$ раза в день перорально через 1-2 часа после еды) в течение 7 дней: с 8-го дня, после предварительной оценки анальгезирующего эффекта, присоединяется дистанционная гамма-терапия интенсивно-концентрированным курсом по 4 Гр $\times 5$ раз в неделю ежедневно.

По радиобиологическим соображениям лечение следует начинать с понедельника, тогда и курс лучевой терапии будет начат с понедельника и будет закончен без вынужденного перерыва. В случаях, когда по клиническим показаниям лечение должно быть начато в середине недели и в курсе лучевой терапии последует неизбежный перерыв, дополнительно к пяти фракциям подводится еще одна, шестая, которая его компенсирует.

Прием бонефоса продолжается в указанной дозировке как во время проведения лучевой терапии, так и на протяжении последующих трех месяцев.

Апробация способа химиолучевого лечения больных с метастатическим поражением костей с использованием бонефоса. Апробация разработанного способа химиолучевого лечения костных метастазов начата в радиологическом отделении МОНИКИ с февраля 1996 г. К настоящему времени мы располага-

ем опытом лечения 28 больных в возрасте от 44 до 62 лет с метастазами в кости скелета. Из них 27 ранее было проведено комбинированное или комплексное лечение по поводу рака молочной железы IIБ-IIIБ ст. Одной пациентке в связи с первичной генерализацией процесса и с наличием внутрикожных метастазов ранее проведено только химиолучевое лечение.

У 27 больных выявлены были метастазы в кости таза и тела позвонков, у одной – метастаз в правую бедренную кость с наличием патологического перелома.

Контрольную группу (лечение без бонефоса) составили 25 больных раком молочной железы IIБ-IIIБ ст., которым ранее было проведено комбинированное и комплексное лечение и впоследствии были выявлены метастазы в кости. Существенных различий по возрасту и локализации метастазов в костях скелета между группами не было.

У всех пациенток обеих групп ведущими клиническими симптомами были боль и ограничение подвижности, в связи с чем они были вынуждены пользоваться анальгетиками. У всех больных отмечались утомляемость, слабость, снижение аппетита, плохой сон.

Следует отметить, что по биохимическим анализам у всех больных показатели уровня кальция в сыворотке крови были в пределах нормы, т.е. ни в одном случае не отмечалось гиперкальциемии.

Предварительные данные свидетельствуют о хорошей переносимости лечения. Всем больным основной группы химиолучевое лечение проведено по полной программе. Побочных эффектов от приема бонефоса не отмечалось.

Через 7 дней после начала приема бонефоса, т.е. уже перед началом курса лучевой терапии, у 26 из 28 больных наступило существенное уменьшение болевого синдрома, позволившее им снизить прием анальгетиков с 4-6 до 2-3 раз в сутки. Менее значительным этот эффект был у одной больной с наличием патологического перелома бедра.

Как правило, начало лучевой терапии на пораженную зону кости сопровождается преходящим усилением болей, что может быть связано с развитием отека тканей в зоне облучения. Обычно эти боли уменьшаются через 6-10 дней после начала облучения. Существенным представляется то обстоятельство, что после предварительного приема бонефоса такого эффекта не наблюдалось и снижение болевого синдрома продолжалось на фоне лучевой терапии.

На момент завершения курса лучевой терапии все больные основной группы практически отказались от приема анальгетиков. В контрольной группе больные смогли это сделать только через 2-4 недели.

У больных основной группы после приема бонефоса отмечалось улучшение общего состояния – уменьшение слабости, повышение аппетита, улучшение сна. Это способствовало улучшению

переносимости лучевого лечения в целом по сравнению с облучением без этого препарата.

После проведения лечения больные прослежены в сроки от 6 до 18 месяцев. Анальгезирующий эффект после химиолучевого лечения оказался в эти сроки стойким у 23 больных из 28 (82,1%). У 16 пациентов из 25 (64,0%) в контрольной группе потребность в периодическом приеме анальгетиков в эти сроки сохранялась. Существенных изменений форменных элементов крови и уровня кальция в сыворотке крови по сравнению с исходными не отмечалось.

Данные рентгенологического и радиоизотопного исследований костей после лечения накапливаются и изучаются.

В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больной С., 49 лет, в 1994 г. по поводу рака правой молочной железы T2N0M0 проведено хирургическое лечение – радикальная мастэктомия. В декабре 1996 г. отмечено появление выраженного болевого синдрома в области крестца и левой половины таза. При рентгенологическом исследовании выявлено метастатическое поражение левого крестцово-подвздошного сочленения и тела левой подвздошной кости. В марте-апреле 1997 г. проведено химиолучевое лечение на зону метастатического поражения по описанной выше методике. Получен стойкий анальгезирующий эффект, сохраняющийся в течение 18 мес. При контрольном рентгенологическом исследовании в сентябре 1998 г. определяется положительная динамика в виде уплотнения костной структуры и наличия костных балок в метастатическом очаге.

Наши наблюдения позволяют сделать следующие выводы.

1. Клиническая апробация новой методики паллиативного лечения костных остеолитических метастазов у больных раком молочной железы с совместным использованием лучевой терапии и бонефоса показала справедливость теоретических предпосылок, положенных в основу ее разработки.

2. Совместное использование лучевой терапии и бонефоса при лечении остеолитических костных метастазов способствует улучшению переносимости лучевого лечения в целом по сравнению с облучением без этого препарата.

3. Применение нового варианта паллиативного лечения существенно улучшает качество жизни больных с остеолитическими костными метастазами, позволяя достигнуть стойкого анальгезирующего эффекта в сроки от 6 до 18 мес (82,1% по сравнению с 64,0% у пациенток контрольной группы).

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидов В.П., Островцев Л.Д., Волкова М.А. и др. // Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. – М., 1989. – С. 212-235.
2. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. // Вopr. онкол. – 1996. – №2. – С. 17-30.
3. Adami S. // Rec. Res. Cancer Res. – 1989. – V. 116. – P. 67-72.
4. Coleman R.E., Rubens R.D. // Brit. J. Cancer – 1987. – V. 55 – P. 61-66.
5. Elomaa I., Blomqvist, Porkka L. et al. // Lancet. – 1985. – P. 1155-1156.
6. Jung A. // Amer. J. Med. – 1982. – V. 72. – P. 221-226.

7. Kanis J.A. O'Rourke N., McCloskey E. // Int. J. Oncol. – 1994. – V. 5. – P. 713-731.
8. Lahtinen R., Laakso M., Palva I. et al. // Lancet. – 1992. – V. 340. – P. 1049-1052.
9. Paterson A.H.G., Powles T. J., Kanis J.A. et al. // J. Clin. Oncol. – 1993. – V. 11. – P. 59-65.
10. Plosker G.L., Goa K.L. // Drugs. – 1994. – V. 47. – P. 945-982.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОСУМКОВАННОЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ

*М.И. Прищено, В.С. Мазурин, А.С. Аллахвердян,
А.А. Харькин, С.Н. Гусева, А.С. Родионов*
МОНИКИ

Лечение эмпиемы плевры – один из наиболее трудных и недостаточно разработанных разделов грудной хирургии. Практические врачи, успешно освоившие лечение сложных и тяжелых заболеваний, нередко встречаются с существенными затруднениями при лечении хронической эмпиемы плевры. Английские хирурги Sellors и Cruikshank еще в 1951 г. вынуждены были признать, что “в истории современной медицины мало найдется более дискредитирующих глав, чем лечение хронической эмпиемы плевры”.

Число больных эмпиемой плевры неуклонно увеличивается, что связано с целым рядом причин, основными среди которых являются: поздняя диагностика острой вирусно-бактериальной пневмонии; неадекватная терапия; отсутствие тесного контакта между терапевтами, рентгенологами и хирургами; нерациональное применение антибиотиков и химиопрепаратов; появление гнойных заболеваний легких, обусловленных неклостридиальной анаэробной инфекцией; распространенность и тяжесть операций на органах грудной клетки; снижение иммунного статуса [13, 18].

Несвоевременно выявляется осложнение пневмонии экссудативным плевритом с последующим нагноением полости. Выявленный плеврит не всегда адекватно удаляется, при проведении плевральной пункции часто не соблюдаются правила асептики и антисептики.

Различные осложнения возникают также в ближайшие сроки после травм грудной клетки. Отмечается наличие пневмо- и гемотораксов у $20,4 \pm 89,0\%$ пострадавших. Неадекватная тактика лечения и терапия пневмо- и гемотораксов приводят к возникновению воспалительного процесса в легких и плевре, к тяжелым посттравматическим плевропневмониям и спаечно-склеротическим процессам с формированием остаточных плевральных полостей [20, 23].

В $34,7 \pm 73,0\%$ наблюдений гнойно-деструктивные процессы в легких сопровождаются развитием эмпиемы плевры, особенно при стафилококковой деструкции [2, 25] и сепсисе [1].

Летальность при эмпиеме плевры колеблется в широких пределах от 0,5 до 60% в зависимости от этиопатогенеза эмпиемы [9, 11, 12].