

4), а местами располагались диффузно или в виде клеточных гнезд. Ядра веретенообразных клеток сигарообразны, расположены центрально, содержат мелкодисперсный хроматин (рис. 5). Эпителиоидные, плазмочитовидные клетки с округлыми и овоидными ядрами отличались более светлой вакуолизированной цитоплазмой, наличием перинуклеарного просветления. Вакуолизация клеточной цитоплазмы с оттеснением ядра придавала некоторым опухолевым клеткам перстневидную форму. Обширные поля гиалиноза и очаги миксоматоза отражали основные изменения опухолевой стромы (рис. 6). Опухоль, прорастая подслизистую основу и в слизистую оболочку, разрушала обычные структуры стенки кишки (рис. 1, 2). На границе с опухолью крипты деформированы, атрофичны, фрагментированы, а собственная пластинка слизистой с лимфоидным инфильтратом (рис.1). В толще опухолевого узла сохранились «островки» разрушенных гладкомышечных пучков стенки ободочной кишки (рис. 2). Инфильтрирующая форма опухолевого роста, клеточность, атипия ядер и клеток, наличие свыше 5 митозов в 50 полях зрения (x400) позволили предварительно поставить диагноз злокачественный GIST на основании рутинного исследования. В краях резекции опухолевых комплексов при гистологическом исследовании не обнаружено. Для подтверждения диагноза и определения показаний к таргетной терапии гистопрепараты вместе с блоками и краткой выпиской из истории болезни направлены на консультативное иммуногистохимическое исследование в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Получено заключение: «Злокачественная стромальная гастроинтестинальная опухоль толстой кишки. Экспрессия c-kit (CD) (+++)». На основании гистологических и иммуногистохимических данных мы отнесли опухоль к смешанному гистологическому варианту GIST и определили II-III ст. злокачественности.

Представленный случай редкой онкопатологической формы в проктологической практике демонстрирует возможность диагностики и лечения GIST. Объем оперативного вмешательства соответствует стадии и характеру патологического процесса. Дальнейшее динамическое наблюдение за больной позволит онкологам выбрать методы системной терапии. Особенностью этого случая является постановка предварительного гистологического диагноза на дооперационном этапе по биопсийным фрагментам опухоли размерами до 1-2 мм на основе рутинных гистологических методик. Те же ситуации могут быть в работе любого патологоанатомического отделения, поэтому для важно акцентировать внимание на том, что «гистологическая очевидность» позволяет поставить предположительный гистологический диагноз GIST ЖКТ на основе рутинного исследования, верификация всех стромальных опухолей ЖКТ требует иммуногистохимического исследования. Морфологическая диагностика GIST имеет важное значение для определения прогноза и лечения больных.

Литература

1. Анурова О. // Соврем. онкол. (экстр. выпуск). – 2007. – С. 79.
2. Анурова О.А. и др. // Арх. патол. – 2006. – №1. – С. 10–13.
3. Братанчук С. и др. // Арх. патол. – 2007. – №1. – С. 47–48.
4. Казанцева И.А. // Современная онкология (экстр. выпуск). – 2007. – С. 50–78.
5. Никулин М.П., Стилиди И.С. // там же. – 2007. – С. 3–49.
6. Щеголев А.И., Дубова Е.А. // Арх. патол. – 2007. Т. 69, №3. – С. 48–50.
7. Levy A.D. et. al. // RadioGraphics. – 2003. – Vol.23. – P. 283.

УДК 616-006.342: 615.832. 97

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ, В ПРОЦЕССЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Р. Ф. САВКОВА, М. М. КОНСТАНТИНОВА, Л. Ф. ЮДИНА,
Б. И. ОЛЬКИН, А. С. ДЗАСОХОВ*

В 2007г. завершено Европейское исследование анемии при солидных и гематологических опухолях (ECAS). В исследование были включены 15367 пациентов, страдающих злокачественными заболеваниями. Пациенты отслежены в течение 6 месяцев. Наблюдение осуществлялось в соответствии с международным

протоколом исследования EORTC. В исследование включено 1741 больных со злокачественными заболеваниями репродуктивных органов, из них 856 женщин с раком яичников. [1, 3]

В МООД обследовано и проведено по протоколам исследования 64 пациентки. Актуальность исследования и его масштабность обусловлены тем, что по данным различных ретроспективных исследований частота встречаемости анемии при различных злокачественных заболеваниях составляет по данным некоторых авторов от 17 до 54%. [2, 3] Клинические проявления анемии разнообразны и зависят как от степени анемии, так и от возраста, пола и исходного соматического статуса пациентов. Медленное прогрессирование анемии у молодых пациентов, может быть относительно малосимптомным. Острая анемия у пациентов всех возрастных групп, а также анемия у пожилых пациентов могут вызывать множество нарушений, таких как: слабость, сонливость, депрессия, нарушения когнитивной и сексуальной функций, симптомы ишемии миокарда и многое другое. Под анемией принято понимать снижение уровня циркулирующих в крови эритроцитов и снижение уровня гемоглобина в периферической крови. Известно, что у мужчин и женщин физиологический уровень гемоглобина различен, для адекватной оценки уровня анемии в данном исследовании критерием анемии установлен уровень гемоглобина 12 г/дл для лиц, включённых в исследование, независимо от пола. Анемия обуславливает гипоксию, которая индуцирует селекцию агрессивных фенотипов опухолевых клеток, повышает нестабильность генома опухолевых клеток, усиливает ангиогенез в опухолевой ткани, увеличивает радио- и химиорезистентность опухоли. Наличие исходной анемии установлено у 39,3% больных, при этом у 8,7% уровень гемоглобина был менее 10 г/дл. В течение 6 мес. наблюдения >80% больных имели анемию ≥ 2 -3 степени токсичности по этому критерию. У больных, страдающих раком яичников, к 3 курсу химиотерапии развивалась анемия 4 степени [3].

В процессе исследования выявлено, что наиболее важными факторами риска развития анемии в процессе лечения были: исходное снижение уровня гемоглобина (до начала противоопухолевого лечения), платиносодержащие режимы цитостатической терапии, тип опухоли (злокачественные опухоли лёгких, рак яичников, миелома), прогрессирование заболевания, женский пол и возраст старше 50-60 лет. Больные, получавшие цитостатическую терапию препаратами платины, в 80% случаев страдали анемией, при этом, при лечении рака яичников максимального проявления анемия достигала к 4 курсу химиотерапии, далее следовало плато в течение двух месяцев наблюдения [1]. На основании выявленных закономерностей исследователями ECAS создана прогностическая модель риска развития анемии при лечении солидных опухолей и гематологических опухолей. [1]

Патогенетическим механизмом воздействия анемии на физиологические и метаболические процессы в организме больного является тканевая гипоксия. Взаимосвязь гипоксии, анемии и нарушения качества жизни больных были установлены в ходе исследования. Рост уровня оксигенации тканей и опухолевой ткани ведет к повышению радиочувствительности солидных опухолей и эффективности лечения [4]. Имеется и обратная взаимосвязь: прогрессирование гипоксии в процессе опухолевого роста способствует метастазированию опухоли и росту ее резистентности к лучевой и химиотерапии. Гипоксия может вызывать апоптоз, некроз, стимуляцию дифференцировки опухоли, снижение её пролиферативной активности, но установлено, что это – адаптивные реакции опухолевой ткани на гипоксию, при этом сам процесс опухолевой прогрессии остаётся неизменным, иногда ускоряясь [5]. Основной причиной ишемии опухолевой ткани является снижение перфузии тканей, из-за ухудшения микроциркуляции в опухолевой ткани и прилежащих к ней тканях, окружающих солидную опухоль, реологии крови в опухоли при сохранной реологии крови в общем кровотоке.

У больных отмечается два патогенетических типа анемии – опухоль-ассоциированная анемия и цитостатическая анемия. Для цитостатической анемии при раке яичников в частности ведущим механизмом развития является нарушение окислительного фосфорилирования в печени [5]. Очевидно, что больные, страдающие раком яичников, испытывают действие нескольких факторов, способствующих развитию анемии в процессе лечения. Для этой категории больных оптимизация лечения анемии является особенно актуальной в настоящее время в связи с проведением,

*Московский областной онкологический диспансер, г. Балашиха

как правило, нескольких линий химиотерапии по поводу прогрессирования заболевания. Исследование, проведенное ЕСАС, 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 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. ТКАЧУК*

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. Процедуру 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. Проксидантную 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 (М), 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