

ТОКСИКО-АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ НА ФОНЕ АДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО СОРБЦИОННОЙ КОРРЕКЦИИ

Ю.Э. Наров¹, М.С. Любарский², С.А. Фурсов¹, В.В. Морозов²

ГУЗ "Новосибирский областной онкологический диспансер"

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН²

г. Новосибирск

На опыте лечения 46 пациентов, перенесших радикальную операцию по поводу рака толстой кишки, рассматривается возможность применения комбинированного сорбционного препарата СУМС—1М на фоне адъювантной полихимиотерапии с целью уменьшения явлений интоксикации, в частности токсико-анемического синдрома. Препарат повышает эффективность терапии сопровождения цитостатической терапии.

TOXIC-ANEMIC SYNDROME DURING ADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY AND
FEASIBILITY OF ITS SORPTIONED CORRECTION IN PATIENTS WITH COLON

CANCER Yu.E. Narov¹, M.S. Lyubarsky², S.A. Fursov¹, V.V.

Morozov²

Regional Oncology Dispensary, Novosibirsk¹ Clinical and Experimental

Lymphology Research Institute², Novosibirsk

Feasibility of using the combined sorptioned drug (SUMS-1M) during adjuvant polychemotherapy for 46 patients with colon cancer who underwent radical surgery was reviewed with the purpose to decrease intoxication process and toxic-anemic syndrome in particular. The drug was found to increase efficiency of concomitant medication for cytostatic therapy.

Ежегодно в мире регистрируют около 800 тыс. больных, страдающих раком ободочной и прямой кишки, и 440 тыс. случаев смерти от этой патологии. В 2002 г. в России выявили более 47 тыс. новых случаев, что на 10,4 тыс. (23 %) превысило число заболевших в 1990 г. В Новосибирске и Новосибирской области также отмечается подобная тенденция. За период 1999—2001 гг. заболеваемость раком толстой кишки возросла с 18,2 (на 100 тыс. населения) до 20,8, а заболеваемость раком прямой кишки — с 13,6 до 15,9. Таким образом, рак толстой кишки (РТК) занимает 3-е место в структуре заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями [2]. При этом резектабельность составляет 71%, а летальность при плановых операциях достигает 15% [7,9,13].

Особый отпечаток на течение болезни накладывает наличие у онкологических больных явлений эндотоксикоза. Развитие опухоли сопровождается выраженными процессами интоксикации, связанными с ее метаболизмом, параканкрозными воспалительными изменениями,

нарушениями процессов пищеварения и обмена веществ. Использование современных противоопухолевых препаратов, лучевой терапии усиливает общее токсическое воздействие на организм [6, 10, 11].

В патологических условиях выявляются глубокие расстройства гемо- и лимфодинамики, что создает благоприятную основу для накопления в интерстиции пораженных органов и тканей продуктов клеточного метаболизма и токсинов. Разорвать этот «порочный круг» возможно лишь при применении комплекса мероприятий, направленных на детоксикацию не только крови и лимфы, но и интерстиция [1,3].

В области создания детоксикационных методов в последние 10—15 лет приоритетным направлением клинических исследований является изучение действия углеродминеральных сорбентов и сорбционных препаратов на функции лимфатической системы [1, 4, 5, 8, 12]. Данный раздел исследований базируется на том, что основные принципы сорбентной терапии и естественного лимфодренажа тканей во многом

сходны. Сорбентные препараты, введенные в организм, принимают на себя дренажную, детоксикационную, защитную и ряд других функций лимфатической системы.

Таким образом, необходимость борьбы с эндотоксикозом у онкологических больных на всех этапах развития патологического процесса, сложность коррекции имеющихся глубоких нарушений реактивности организма, громоздкость и низкая эффективность существующих методик предоперационной подготовки требуют патогенетической ориентации новых разработок, учета всех звеньев онкологического эндотоксикоза при построении программ терапии.

Исходя из этого, была определена цель исследования — изучить проявления эндотоксикоза в ближайшем послеоперационном периоде и его особенности при раке толстой кишки в условиях проведения адъювантной полихимиотерапии с использованием сорбционных методов его коррекции.

В качестве характеристики, отражающей выраженность эндотоксикоза и его динамику, мы выбрали токсико-анемический синдром, сопровождающий течение практически любого онкологического процесса.

Под нашим наблюдением были 46 пациентов, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении ГУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер». Всем пациентам были выполнены радикальные операции на толстой кишке. Показания и противопоказания к полихимиотерапии (ПХТ) были стандартными.

В зависимости от способа коррекции эндотоксикоза в послеоперационном периоде на фоне первого курса ПХТ пациенты были разделены на две группы.

В контрольную группу вошли 24 больных, которым в послеоперационном периоде был проведен первый курс адъювантной полихимиотерапии по схеме: лейковорин в 1—5-й день в дозе 25 мг/м² в/в капельно в течение 35—45 мин, через час после окончания его инфузии в/в капельно вводили 5-фторурацил в дозе 425 мг/м²

в течение 50—60 мин. Цитостатическое лечение в среднем начинали на 20-е сут после операции. Во время ПХТ больным назначали инфузионную терапию в объеме 800—1200 мл/сут солевых растворов, по показаниям — церукал, эмисет.

Основная группа была сформирована из 22 пациентов, которым после радикальной операции на толстой кишке, в среднем на 7-е сут (при условии отсутствия осложнений и восстановленной перистальтики кишечника) за три дня до начала адъювантной полихимиотерапии по аналогичной схеме, назначали комбинированный сорбционный препарат СУМС—1М per os из расчета 1,5—2 г/кг/сут, 3 раза в день, за 30 мин до еды. С момента начала ПХТ препарат в том же режиме пациенты принимали ежедневно в течение 5 дней. Прием комбинированного сорбционного препарата происходил на фоне проведения стандартной терапии сопровождения. Сокращение сроков начала первого курса полихимиотерапии в основной группе было обусловлено положительным протективным действием комбинированного сорбционного препарата, обеспечивающего восстановление адаптивных возможностей организма за счет снижения токсической нагрузки и более быстрого восстановления пассажа содержимого по кишечной трубке.

В нашем исследовании для приготовления комбинированного сорбционного препарата использовали следующую методику адсорбции метронидазола на углеродминеральном сорбенте СУМС—1М. К 100 мл углеродминерального сорбента СУМС—1М, предварительно простерилизованного сухожаровым способом, добавляли 40 мл 0,5% водного раствора метронидазола. Сорбент тщательно перемешивали. Экспозиция составляла один час. При этом достигалась концентрация метронидазола 3 мг/мл. Препарат приготавливали раз в сутки из расчета суточной дозы на больного.

Группы исследования были сформированы по принципу парного контроля и сопоставимы по учетным признакам — половой принадлеж-

ности, возрасту, локализации и распространенности опухолевого процесса, гистологическому строению опухоли, виду оперативного вмешательства, сопутствующей соматической патологии.

Лабораторный контроль проводили перед операцией, до начала первого курса ПХТ, на 3-й день ПХТ, по окончании ПХТ.

Оценивали:

выраженность анемии, лейкопении, тромбоцитопении;

лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калиф;

гематологический показатель интоксикации (ГПИ),

В рамках оценки выраженности токсико-анемического синдрома были изучены данные общего анализа крови. Исходные цифры свидетельствовали о наличии небольших изменений в количестве эритроцитов и уровне гемоглобина

(таблица). Полученные результаты были сопоставимы в группах исследования. В дальнейшем наблюдаемые-изменения носили разнонаправленный характер в контрольной и основной группах.

При использовании традиционных методов (в основном инфузионной терапии) коррекции проявлений эндотоксикоза наблюдалась отрицательная динамика числа эритроцитов и уровня гемоглобина — имелось достоверное снижение указанных параметров после курса ПХТ в контрольной группе. В основной группе колебания красной крови носили незначительный характер на протяжении всего срока наблюдения. Отличия между контрольной и основной группами после окончания первого курса адъювантной ПХТ достоверны.

Ярким показателем проявления гематологической токсичности комбинации 5-ФУ + лей-

Динамика показателей периферической крови при различных способах коррекции эндотоксикоза ($M \pm m$)

Срок исследования	Перед операцией		До 1-го курса ПХТ		На 3-и сут ПХТ		После ПХТ	
Группа больных	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная	Контроль	Основная	Контроль
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,21 \pm 0,1$	$3,13 \pm 0,1$	$2,71 \pm 0,12^2$	$2,85 \pm 0,05^2$	$2,92 \pm 0,05$	$2,83 \pm 0,16^2$	$3,26 \pm 0,1^1$	$2,65 \pm 0,15^2$
Нв, г/л	$101 \pm 3,6$	$102,4 \pm 2,9$	$94,1 \pm 2,7$	$95,9 \pm 3,1$	$96,3 \pm 4,6$	$99,1 \pm 2,2$	$104,5 \pm 2,9^1$	$89,6 \pm 3,5^2$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$190,9 \pm 13,9$	$184,5 \pm 10,8$	$149,6 \pm 14,9$	$145,9 \pm 12,4^2$	$165,9 \pm 22,2$	$139,1 \pm 16,8^2$	$210,6 \pm 9,9^1$	$105,1 \pm 20,2^2$
СОЭ, мм/ч	$4,8 \pm 1,4$	$4,9 \pm 1,8$	$17,1 \pm 1,9^2$	$16,6 \pm 2,4^2$	$19,5 \pm 2,7^2$	$22,4 \pm 3,3^2$	$14,2 \pm 2,5^{1,2}$	$28,1 \pm 4,1^2$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$8,95 \pm 0,41$	$9,21 \pm 0,32$	$12,34 \pm 0,3^2$	$11,68 \pm 0,23^2$	$6,65 \pm 0,28^{1,2}$	$8,49 \pm 0,33$	$6,22 \pm 0,24^{1,2}$	$3,66 \pm 0,25^2$
ЛИИ	$2,4 \pm 0,22$	$2,41 \pm 0,15$	$3,65 \pm 0,31^2$	$3,71 \pm 0,22^2$	$2,46 \pm 0,15^1$	$3,05 \pm 0,1^2$	$1,2 \pm 0,09^{1,2}$	$2,82 \pm 0,13^2$
ГПИ	$2,376 \pm 0,162$	$2,892 \pm 0,191$	$6,022 \pm 0,312^2$	$5,713 \pm 0,255^2$	$2,706 \pm 0,234^1$	$4,026 \pm 0,213^1$	$1,2 \pm 0,094^{1,2}$	$2,199 \pm 0,149^2$

¹ Различия статистически достоверны по отношению к контрольной группе ($p \leq 0,05$).

² Различия статистически достоверны по отношению к исходным данным ($p \leq 0,05$).

коворин при проведении адъювантной полихимиотерапии у больных РТК явилась динамика числа тромбоцитов. В контрольной группе исследования регистрировалась отчетливая достоверная отрицательная динамика указанного показателя во все сроки наблюдения.

Использование комбинированного препарата СУМС—1М показало достаточную эффективность в отношении купирования лабораторных проявлений гематологической токсичности химиопрепаратов, что выразилось в отсутствии достоверно значимых отклонений от исходного уровня тромбоцитов (см. таблицу).

Выраженный протективный эффект в отношении усугубления эндотоксикоза при РТК на фоне ПХТ показал сорбционный препарат на примере динамики СОЭ. В контрольной группе больных с 10-х сут послеоперационного периода на фоне проводимой терапии отмечено достоверное увеличение (по сравнению с исходными данными) этого показателя. Тенденция к его приросту сохранилась и в последующие сроки наблюдения. По окончании первого курса ПХТ уровень СОЭ возрос в 5,7 раза, в то время как в основной группе увеличение СОЭ произошло в эти же сроки в 2,9 раза.

При исходно равнозначных уровнях лейкоцитоза в обеих группах исследования (достоверных различий нет) в послеоперационном периоде был зарегистрирован достоверный умеренный прирост лейкоцитоза приблизительно до одинаковых цифр. В последующем в контрольной группе произошло резкое снижение числа лейкоцитов периферической крови (в 2,5 раза), в основной группе также имела определенная отрицательная динамика в следующие сроки наблюдения. Однако после окончания первого курса ПХТ число лейкоцитов у пациентов основной группы, получавших СУМС—1М, превышало таковое в контрольной группе в 1,7 раза (таблица) и находилось в рамках нормы.

Исследование динамики ЛИИ в контрольной и основной группах выявило сходный

характер изменений — подъем этого показателя в обеих группах исследования в послеоперационном периоде (достоверно по отношению к исходным показателям) с последующим снижением ЛИИ. Отмечены достоверные различия в скорости снижения показателя в сравниваемых группах — на фоне приема комбинированного сорбционного препарата, по окончании курса ПХТ, исследуемый параметр был ниже в 2,3 раза, чем в контрольной группе. Ожидаемая яркая динамика ГПИ в зависимости от способа купирования явлений эндотоксикоза не нашла отражения в реально полученных данных. Его динамика, по сути, повторила кривую изменений ЛИИ в группах исследования. Причем по окончании первого курса ПХТ ГПИ в контрольной группе превышал уровень показателя в основной группе лишь в 1,8 раза (таблица). Таким образом, лабораторная картина эндотоксикоза (выраженности токсико-анемического синдрома) у пациентов контрольной группы, где применялись традиционные способы борьбы с интоксикацией, возникающей на фоне адъювантной ПХТ, характеризовалась в динамике:

1. Снижением числа эритроцитов на 15,33%.
Снижением уровня гемоглобина на 12,50%.
Уменьшением числа тромбоцитов на 20,92%.
Приростом СОЭ на 473,46%.
5/ Снижением числа лейкоцитов на 60,26%.
Приростом лейкоцитарного индекса интоксикации на 17,01%.
Снижением гематологического показателя интоксикации на 23,91%.
- В основной группе мы наблюдали:
- Увеличение числа эритроцитов в 1,2 раза
 - Увеличение уровня гемоглобина в 1,1 раза.
 - Увеличение числа тромбоцитов в 2 раза.
 - Уменьшение СОЭ в 1,9 раза.
 - Увеличение числа лейкоцитов в 1,7 раза.
6. Уменьшение лейкоцитарного индекса интоксикации в 2,3 раза.

7. Снижение гематологического показателя интоксикации в 1,8 раза.

Таким образом, назначение в программном лечении комбинированного сорбционного препарата СУМС-1М у больных РТК на фоне адъювантной ПХТ оказывает выраженный протек-тивный эффект, блокирующий потенцирование существующих токсических влияний опухоли на организм препаратами для химиотерапии.

Литература

1. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Любарский М.С. и др. Сорбционно-лимфатический дренаж в гнойно-септической хирургии. Бишкек; Новосибирск: ИЛИМ, 1996. 408 с.
2. Давыдов М.К., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. 281 с.
3. Любарский М.С., Лешягин А.Ю., Габитов В.Х. Сочетанная лимфотропная и сорбционная терапия гнойных ран. Бишкек; Новосибирск, 1995.
4. Любарский М.С., Ефремов А. В., Смагин А. А. и др. Ксенопрепараты и сорбционные технологии в лечении абсцессов брюшной полости. Новосибирск: Изд-во СибВО, 1997.
5. Пекарев О.Т. воспалительные процессы органов малого таза у женщин в условиях сорбционной и ферментной терапии гнойно-септических процессов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1997. 62 с.
6. Противоопухолевая терапия / Под ред. Н.И. Перводчиковой. М., 1993. С. 202-203.
7. Петров В.П., Нуреев В.Н. О возможности ранней диагностики несостоятельности швов анастомоза на толстой кишке // Вест. хирургии. 1987. № 11. С. 63-65.
8. Смагин А. А. Многоуровневая лимфодетоксикация при гнойно-септических процессах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1997. 33 с.
9. Федоров В.Д. Рак прямой кишки. М.: Медицина, 1987. 319 с.
10. Чиссов В.И. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989. 560 с.
11. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Ошибки в клинической онкологии: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1993. 544 с.
12. Шумков О.А. Комбинированные способы лечения больных с трофическими язвами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1997. 15 с.
13. Gillen P., Peel A.L.G. Comparison of the mortality, morbidity and incidents of local recurrence in patient with rectal cancer treated by either stapled anterior resection or abdominoperitoneal resection // Brit. J. Surg. 1986. Vol. 73, № 5. P. 339-341.

Поступила 22.10.04