

20. Schulz G., Cherech D.A., Varid N.M. // *Cancer Res.* — 1984. — Vol. 44. — P. 5914—5920.
21. Schwartz P.E., Chambers S.K., Chambers J.T. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 4. — P. 118.
22. Schwartz P.E., Chambers S.K., Chambers J.T. // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60. — P. 353—361.
23. Shapahnirova G.I., Prokazova N.N., Buznikov G.A. // *Eur. J. Biochem.* — 1984. — Vol. 140, № 3. — P. 567—570.
24. Shimizu Y., Hasumi K., Okudaira Y. // *Gynecol. Oncol.* — 1989. — Vol. 33 (2). — P. 231—236.
25. Siddiqui B., Buehler J., De Gregorio M.W. // *Cancer Res.* — 1984. — Vol. 44, № 11. — P. 5262—5265.
26. Sydow G. // *Biomed. Biochem. Acta.* — 1985. — Vol. 44. — P. 1721—1723.

Поступила 30.01.92.

УДК 618.711+618.19]-006.6-085:616.831

Е.И. Кузнецова, В.Л. Кассиль, В.А. Горбунова

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

В настоящее время в комплексном лечении онкологических больных большое значение придается химиотерапии. В последние годы получены весьма обнадеживающие результаты, позволяющие существенно продлевать жизнь больных со злокачественными новообразованиями [1]. Одна из перспективных групп противоопухолевых агентов, имеющих широкий спектр действия — производные платины. В частности, препарат цисплатин широко применяют в химиотерапии злокачественных опухолей яичка, рака яичников, легкого, желудка, молочной железы, мочевого пузыря и др. Однако наряду с выраженным противоопухолевым эффектом цисплатин вызывает ряд неблагоприятных побочных реакций, в частности обладает нефро- и нейротоксичностью. Нейротоксичность, проявляющаяся в виде периферических нейропатий и ототоксичности, в ряде случаев лимитирует применение цисплатина. Нейропатии зависят от дозы препарата и возникают, по данным литературы, у 30—50% больных. Тяжелая нейротоксичность, характеризующаяся потерей глубокой чувствительности и невозможностью ходить, наблю-

дается у 4%. Кумулятивная доза цисплатина, после которой появляются симптомы нейротоксичности, составляет 500—600 мг/м² [4].

В большинстве работ, посвященных нейротоксичности цисплатина, в основном приводятся описания периферических нейропатий и ототоксичности и не уделяется внимание воздействию препарата на головной мозг, в частности на его биоэлектрическую активность и мозговой кровоток.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменений биоэлектрической активности и тонуса сосудов головного мозга под воздействием длительной химиотерапии с использованием препаратов платины.

Материалы и методы. Биоэлектрическую активность и функциональное состояние сосудов головного мозга изучали у 31 больной в возрасте от 19 до 66 лет (средний возраст 48,3±2,1 года). У 28 женщин был рак яичников III стадии, всем, кроме одной больной 19 лет, ранее были произведены экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника. У 3 больных выявлены метастазы рака молочной железы. У всех больных был диссеминированный опухолевый процесс с метастазами в печени [3] и костях [1]. У 3 больных наблюдались сопутствующие заболевания: артериальная гипотония (у 2) и гипертоническая болезнь стадии IIА (у 1).

Больным проводили комбинированную химиотерапию по следующим схемам.

1. Циклофосфан — 600 мг/м² внутривенно капельно в 500 мл 5% глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия в течение 30 мин в 1-й день лечения + платидиам — 100 мг/м² внутривенно капельно в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 30 мин на фоне водной нагрузки на 2-й день лечения.

2. Циклофосфан — 600 мг/м² внутривенно капельно в 500 мл 5% глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия в течение 30 мин в 1-й день лечения + цисплатин — по 80—100 мг/м² внутривенно капельно в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 30 мин на фоне водной нагрузки ежедневно на 2—5-й день лечения.

Гипергидратацию (водную нагрузку) использовали с целью уменьшения нефротоксичности препаратов платины. Для этого в день введения препарата больному назначали обильное питье и перед его введением внутривенно капельно (40 капель в 1 мин) вводили 1,5—2 л изотонического раствора хлорида натрия и 5% раствора глюкозы.

Повторные курсы лечения проводили через 3—4 нед в зависимости от показателей крови и других параметров состояния больных.

Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) регистрировали на 17-канальном электроэнцефалографе фирмы "Nichon Kohden" (Япония), используя биполярные, височные, сагиттальные и монополярные отведения. В качестве функциональных нагрузок применяли ритмическую фотостимуляцию, фотостимуляцию и 3-минутную гипervентиляцию. Всего зарегистрировано 106 ЭЭГ.

Функциональное состояние сосудов головного мозга изучали с помощью реоэнцефалографии на аппарате 4РГ-2М с использованием фронтотомоидальных и окципитотомоидальных отведений. Всего зарегистрировано 106 реоэнцефалограмм (РЭГ).

У 10 больных исследования проводили в динамике — до начала первого курса химиотерапии и на 1—3-и сутки после его окончания. Из них за 5 дней продолжали наблюдения на протяжении 4—6 курсов. У 17 больных исследования осуществляли, начиная со второго—третьего курса, в течение 2—4 курсов

химиотерапии, у 4 — только перед началом очередного курса (с первой по шестой—восьмой) химиотерапии.

Результаты и их обсуждение. Перед началом первого курса химиотерапии у всех 10 больных отмечены диффузные изменения на ЭЭГ. У 4 из них выявлены признаки активации дисэнцефальных структур с пароксизмальной активностью. У 4 больных на фоне диффузных изменений проявлялись признаки активации срединных структур, в том числе у 2 с пароксизмальной активностью. У 2 больных отмечена "заинтересованность" стволово-дисэнцефальных структур.

После проведения первого курса у 9 больных выявлена отрицательная динамика ЭЭГ. У 4 появились короткие билатерально-синхронные вспышки полифазных заостренных α -волн амплитудой до 130 мкВ на фоне функциональных нагрузок. У 2 из этих больных в передних областях регистрировались группы заостренных β -колебаний амплитудой до 40 мкВ, что свидетельствовало об усилении ирритации. У 4 больных на фоне гипервентиляции увеличились количество и амплитуда пароксизмальных вспышек α -волн. Из них у 2 в фоновой записи появились билатеральные группы θ -волн (6 к/с) амплитудой до 70 мкВ и отмечалось относительное замедление α -ритма (до 8 к/с). У 1 больной появились эпилептиформные знаки — "острая — медленная волна" в отведениях от затылочных областей.

При проведении реоэнцефалографии до начала лечения только у 1 больной 19 лет не были отмечены изменения. У 9 из 10 больных обнаружено умеренное затруднение венозного оттока, из них у 4 было повышено периферическое сосудистое сопротивление и у 5 — снижено пульсовое кровенаполнение, причем у 2 из них в сочетании с высоким периферическим сосудистым сопротивлением.

После первого курса химиотерапии только у 4 больных не отмечено динамики РЭГ. У 4 возникло или нарастало затруднение венозного оттока, причем у 1 больной с исходно низким пульсовым кровенаполнением и высоким периферическим сопротивлением появилась пресистолическая "венозная волна". У 1 больной с исходно низким пульсовым кровенаполнением и затрудненным венозным оттоком увеличилось периферическое сосудистое сопротивление, и еще у 1 больной снизилось пульсовое кровенаполнение.

Таким образом, у 90% больных после первого курса химиотерапии производными платины и циклофосфаном появились изменения на ЭЭГ, свидетельствовавшие об активации срединных структур головного мозга на дисэнцефальном уров-

не. На основании результатов реоэнцефалографии у 60% больных выявлены нарушения венозного оттока в системе мозгового кровообращения.

Перед началом второго и третьего курсов химиотерапии у 9 больных исчезли описанные билатерально-синхронные вспышки и восстановились параметры ЭЭГ и РЭГ, наблюдавшиеся перед началом лечения. Однако при обследовании перед последующими курсами, начиная с четвертого, у большинства на ЭЭГ отмечены сглаженность регионарных различий, дезорганизация α -ритма группами медленных θ -волн и частых β -колебаний, регистрировались пароксизмальные вспышки α -волн, усиливавшиеся на фоне гипервентиляции, у 2 больных сохранялась эпилептоидная активность в затылочных областях. К пятому и шестому курсу у 3 больных на ЭЭГ увеличилась пароксизмальная активность с включением эпилептиформных знаков. После проведения очередных курсов химиотерапии изменения на ЭЭГ были более выраженными, появлялась "пик-волна", билатерально-синхронные вспышки θ - и полифазных α -волн. Это свидетельствовало о том, что зона ирритации распространилась на корковые отделы мозга. Аналогично изменялся и мозговой кровоток. Перед четвертым—шестым курсами реоэнцефалографические данные свидетельствовали о том, что параметры мозгового кровотока не восстановились до исходного уровня, сохранялось затруднение венозного оттока, высокое периферическое сосудистое сопротивление, у части больных — снижение пульсового кровенаполнения. После проведенных курсов химиотерапии эти нарушения становились значительно более выраженными, в первую очередь это относилось к затруднению венозного оттока и повышению периферического сопротивления. Следует отметить, что у 4 больных максимальные нарушения были зарегистрированы после четвертого курса, в последующем они не нарастали. Эти изменения косвенно свидетельствовали о появившейся и нарастающей внутричерепной гипертензии, что подтверждают данные литературы [3].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии препаратов платины и циклофосфана на тонус мелких артерий и вен, а также и биоэлектрическую активность головного мозга. Если указанные нарушения относительно быстро исчезают после первого—третьего курсов химиотерапии, то после четвертого и последующих курсов они становятся значительно более стойкими и существенно усиливаются после каждого из них. Нельзя исключить, что обнаруженные изменения могли быть связаны с рвотой, возникавшей после введения химиопрепа-

ратов и служившей проявлением общего токсического воздействия их на организм. Однако стойкие нарушения функций ЦНС, обнаруженные после четвертого курса лечения, свидетельствуют скорее о непосредственном токсическом влиянии химиотерапии на головной мозг. По нашему мнению, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия: Справочник. М.: Медицина. 1986, — 204 с.
2. Hamers F.P.T., Gispens W.H., Neijt J.P. Neurotoxic side-effects of cisplatin. // Europ. J. Cancer. — 1991. — Vol. 27, № 3. — P. 372—376.
3. Hansen S.W., Gross S., Daugard G. et al. Long-term effects on renal function and blood pressure of treatment with cisplatin, vinblastin and bleomycin in patients with germ cell cancer // J. Clin. Oncol. — 1988. — Vol. 6, № 11. — P. 1728—1731.
4. Rose W.C., Schurig J.E., Huftalen J.B., Bradner W.T. Antitumor activity and toxicity of cisplatin analogs. // Cancer Treat. Rep. — 1982. — Vol. 66, № 2. — P. 135—146.

Поступила 04.02.92.

УДК 616.36-006.6-0.8-06

Э.Г. Горожанская, Ю.И. Патютко,
И.В. Сагайдак

КОРРЕКЦИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ АНТИОКСИДАНТНЫМ КОМПЛЕКСОМ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

НИИ клинической онкологии

Основным, а часто и единственным методом лечения первичного и метастатического рака печени остается оперативное вмешательство. В последние годы расширены показания к резекции печени при ее метастатическом поражении [15]. После операций на печени часто отмечаются тяжелые осложнения и высокая летальность. По данным разных авторов, летальность после резекции печени (без цирроза) составляет от 6 до 18% [2]. В структуре послеоперационных осложнений первое место занимают гнойно-септические осложнения, частота которых равняется 0,6 — 16,6% [2].

Значительная частота септических осложнений объясняется не только высокой травматичностью операций, но и метаболическими нарушениями в печени при ее поражении. Особое значение в

Т а б л и ц а 1. Частота выполнения оперативных вмешательств у больных раком печени

Операция	Число больных
Правосторонняя гемигепатэктомия	4
Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия	2
Правосторонняя гемигепатэктомия и гемиколэктомия	1
Бисегментарная резекция печени	6
Резекция печени в пределах одного сегмента	2
Бисегментарная резекция печени и правосторонняя гемиколэктомия	2
Бисегментарная резекция печени и резекция поперечной ободочной кишки	1
Перевязка левой печеночной артерии	1
Пробная лапаротомия	3
Резекция сигмовидной кишки	1
В с е г о	23

ухудшении метаболизма печени имеют нарушения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Показано, что интенсивность ПОЛ находится под контролем эндогенных и экзогенных антиоксидантов, в том числе водо- и жирорастворимых витаминов — аскорбиновой кислоты (АК), α -токоферола, ретинола. У онкологических больных, в частности у больных с опухолями печени, обнаружено снижение концентрации витаминов как в печени, так и в сыворотке крови [13, 14]. Один из важнейших путей воздействия на ПОЛ — использование комплекса экзогенных антиоксидантов (ретинол, аскорбиновая кислота, α -токоферол), которые усиливают действие друг друга [6].

Цель настоящего исследования состояла в определении возможности коррекции ПОЛ у больных с опухолевой патологией печени в зависимости от распространенности злокачественного процесса.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы. Всего обследовано 23 оперированных больных, из них у 6 был первичный рак печени, у 17 — метастазы рака в печени. В зависимости от распространенности опухолевого процесса выделены две группы больных.

В первую группу вошли 12 больных с обширным поражением печени. У 7 из них произведена резекция печени по поводу первичного рака (2 больных) и метастатического рака печени (4 больных с метастазами колоректального рака и 1 больная с метастазами рака яичников). Оперативное вмешательство у этих больных было выполнено в объеме правосторонней гемигепатэктомии (4 больных), расширенной гемигепатэктомии (2) и расширенной гемигепатэктомии с гемиколэктомией (1). У остальных 5 больных ввиду распространенности опухолевого про-