

УДК 618.19—006.6:615.31

М. А. МОВСЕСЯН, Э. С. ГАЗАРЯН, Л. Х. БАРХУДАРЯН,
Л. Х. ОВСЕПЯН, Д. Е. АРУТЮНЯН, А. А. АДАМЯН

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ И СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЕ КРОВИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ХИМИО-, ЛУЧЕВОЙ И СОЧЕТАННОЙ ХИМИО-ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Авторы установили, что имеющиеся сдвиги со стороны функции печени и в системе свертывания крови не являются противопоказаниями к сочетанному применению циклофосфана и радиации. У больных с метастазами рака молочной железы продолжительные периоды ремиссии и наибольшая продолжительность жизни имеет место при сочетанной химио-лучевой терапии, чем при отдельном лечении циклофосфаном и лучами рентгена.

Проблема лечения рака до сих пор является нерешенной. Поэтому всякая попытка к улучшению эффективности лечения опухолей является актуальной. Клинический опыт лечения больных с метастазами рака молочной железы в различные органы и ткани показал, что одна лишь химиотерапия не приводит к желаемым результатам. Более положительный эффект получается при сочетании двух противоопухолевых химиопрепаратов.

Сравнительно лучшие результаты лечения метастазов рака молочной железы получены в результате сочетанного применения химио-лучевой терапии. Так, Э. С. Газарян, Г. Т. Григорян, Д. С. Маркарян и Г. С. Дадоян [2], Э. С. Газарян, Л. Х. Овсепян, В. А. Карапетян [3], Л. Эрф и Б. Бауер [11] при лечении лимфогранулематоза сочетанной химио-лучевой терапией получили сравнительно лучший эффект, чем при одной химио- или лучевой терапии. К.—В. П. Юшкевичус [10], давая сравнительную оценку лучевому и химио-лучевому лечению больных иноперабельным раком легкого, отмечает преимущество комбинированного химио-лучевого метода терапии. А. И. Цой [9], изучая непосредственные результаты комбинированного химио-лучевого лечения больных раком пищевода, установил, что противоопухолевый эффект при таком методе лечения превосходит результат лечения одной радиацией. Причем усиление противоопухолевого эффекта при сочетанном химио-лучевом лечении происходило без заметного усиления токсического влияния на организм.

Используя химиопрепараты в сочетании с лучевой терапией, мы стремились, во-первых, воздействовать на невыявленные очаги поражения, не попадающие в зону облучения, во-вторых, получить сравнительно лучший лечебный эффект без повышения суммарной очаговой дозы

радиации, ибо с увеличением размеров полей и дозы облучения увеличивается опасность постлучевых повреждений в организме. Мы предполагали, что при сочетанном химио-лучевом лечении не только возможно суммировать противоопухолевое действие радиации и химиопрепарата, но и уменьшить резистентность опухолей. Не исключается также возможность, что химиопрепарат, накопленный в опухоли, даже в небольшом количестве, недостаточном для гибели опухолевой клетки, может вызвать радиосенсибилизацию опухоли, тем самым повышая чувствительность к радиации.

В связи с применением сочетанного химио-лучевого лечения метастазов рака молочной железы возникает необходимость выяснить: все ли противоопухолевые препараты можно сочетать с лучевой терапией; показания и противопоказания к применению химио-лучевой терапии; каковы должны быть разовая и курсовая дозы радиации и химиопрепарата.

В нашей работе мы задались целью выяснить вопрос: как влияет сочетанное применение циклофосфана и радиации на функцию печени и свертывающую систему крови, не вызывает ли резких побочных явлений, что могло бы стать противопоказанием для применения данного метода. Аналогичных исследований в литературе мы не нашли, что и послужило основанием для проведения наших исследований.

Под нашим наблюдением было 78 больных с метастазами рака молочной железы в различные органы и ткани. Больные в зависимости от вида лечения были разделены на пять групп. Данные продолжительности ремиссии и жизни больных с метастазами рака молочной железы в зависимости от метода лечения приведены в табл. 1.

При применении 5-фторурацила внутривенно на 5%-ом растворе глюкозы (разовая доза 500—750 мг) у двух больных из 15 наблюдался слабо выраженный язвенный стоматит, а у четырех—химический колит, несмотря на то, что в процессе лечения больными проводилось полоскание 1%-ным раствором танина и, кроме того, в день три раза больные принимали по 0,5 синтомицина. При повторных курсах терапии у этих же больных побочных явлений не наблюдалось.

Циклофосфан вводился внутривенно по 400 мг в 20 мл дистиллированной воды. При лечении больных только циклофосфаном вообще отсутствовали побочные явления. Переносимость препарата была хорошей, без каких-либо субъективных неприятных ощущений, кроме двух больных, у которых наблюдалась склонность к снижению лейкоцитов (3000—3200). Ритм лечения у этих больных не нарушался, так как в процессе лечения с профилактической целью им вводилась лейкоцитарная взвесь.

В группе больных, леченных сочетанием 5-фторурацила с циклофосфаном, в шести случаях наблюдалась относительно трудная переносимость. Появлялась тошнота, иногда понос, боль в животе. Несмотря на это, у больных ритм лечения также не нарушался в связи с применением симптоматической терапии. При этом 5-фторурацил (500 мг на 5%-ом растворе глюкозы) вводился внутривенно, а циклофосфан, рас-

творенный в 20 мл дистиллированной воды,—по 400 мг через день внутривенно.

При лучевом, а также при сочетанном химио-лучевом лечении у некоторых больных в процессе лечения наблюдалась слабо выраженная головная боль и тошнота, к концу курса эти явления исчезали.

Таблица 1

Продолжительность ремиссии и жизни больных с метастазами рака молочной железы при различных методах лечения

Лечение	Курсовая доза	I курс		II курс		III курс		Примечание
		число больных	продолжительность ремиссии (в мес.)	число больных	продолжительность ремиссии (в мес.)	число больных	продолжительность ремиссии (в мес.)	
5-фторурацил	5,0—7,5	15	2—3	4	2—3	1	3	умерли в течение года
Циклофосфан	6,0—8,0	17	1,5—3	3	3—5	2	3—4	умерли в течение года
Лучевое	6000—11000 рад	14	2—4	2	2—3	2	2—3,5	умерли в течение года
Сочетанное:								
5-фторурацил и циклофосфан	4,0—6,0 5,0—7,5	19	3—5	3	3—6	3	3—4	умерли в течение 1,5 лет
Сочетанное:								
лучевое и циклофосфан	3000—6000 рад 4,0—6,0	13	4—6	3	4—7	2	6	в настоящее время 6 больных живут более 2 лет

Из данных табл. 1 видно, что у больных с метастазами рака молочной железы наиболее продолжительные периоды ремиссии и наибольшая продолжительность жизни наблюдается при сочетанном лечении циклофосфана с радиацией.

Необходимо отметить, что у 10 больных каждой группы до и после курса лечения проводились следующие исследования: время свертывания цельной крови (по Ли-Уайту); толерантность плазмы к гепарину (по Сиггу); протромбиновый индекс (по Ли-Уарду); содержание фибриногена (по Рудбергу); фибринолитическая активность (по Бидвелю); содержание свободного гепарина; фракция белков в сыворотке крови методом электрофореза на бумаге; радиоизотопное исследование функции печени (бенгал-роз, йод-131).

Результаты этих исследований приведены в табл. 2, из которой следует, что у больных с метастазами рака молочной железы выявляются некоторые изменения факторов свертывания и антисвертывания, отмечается тенденция к укорочению времени свертывания крови, к повышению количества фибриногена и толерантности плазмы к гепарину.

Таблица 2

Некоторые факторы свертывания, антисвертывания и фибринолитическая активность крови у здоровых и больных с метастазами рака молочной железы

Показатели	Здоровые	Больные	P
Время свертывания крови (в сек)	372,0±10,0	265±16,0	<0,01
Протромбиновый индекс (в %)	92,0±1,2	106,0±0,9	<0,05
Свободный гепарин (в ед.)	9,0±0,2	7,0±0,1	<0,05
Толерантность плазмы к гепарину (в сек)	360,6±6,0	211,0±7,0	<0,01
Фибринолитическая активность (в %)	15,4±0,8	36,2±8,9	<0,05
Количество фибриногена (в мг%)	316,0±9,0	415,0±25,0	<0,05

и к некоторому снижению содержания свободного гепарина. Наблюдается также повышение фибринолитической активности крови, которое рассматривается как защитная реакция организма на вышеописанную гиперкоагуляцию. Эти данные совпадают с литературными [4, 5, 6, 7].

В группе, где лечение проводилось только 5-фторурацилом, статистически достоверных изменений факторов свертывания и антисвертывания по сравнению с исходным уровнем (до лечения) не наблюдалось. В группе больных, где лечение проводилось только циклофосфаном, отмечалась некоторая тенденция к снижению количества фибриногена (по сравнению с уровнем до лечения). Это снижение количества фибриногена приближалось почти к границам нормы. Других статистически достоверных изменений не наблюдали. У группы больных с чисто лучевой терапией наблюдалось некоторое замедление времени свертывания крови, повышение содержания свободного гепарина, уменьшение содержания фибриногена.

У группы больных, которые подвергались сочетанной химио-лучевой терапии, отмечалось некоторое замедление свертывания крови и снижение уровня фибриногена. Однако эти изменения не были выражены сильнее, чем у больных с чисто лучевой терапией.

Изменения функции печени наблюдаются и при раке других локализаций [7, 8 и др.].

У больных с метастазами рака молочной железы наблюдаются также сдвиги в содержании фракции белков сыворотки крови—снижается процентное содержание альбуминов и повышается содержание глобулинов (за счет увеличения β -глобулинов). Вследствие указанных сдвигов понижается коэффициент А/Г (табл. 3).

Как известно, белки плазмы в основном образуются в печени. В этом органе синтезируется почти весь фибриноген, циркулирующий в плазме, примерно 95% альбумина и 85% глобулинов сыворотки крови. Поэтому сдвиги в процентном соотношении фракции белков, наблюдаемые нами в сыворотке крови у больных, можно отнести к сдвигам функции печени. В самом деле, из 20 обследованных радиоизотопным методом больных с метастазами рака молочной железы у 12 в печени были выявлены изменения.

Таблица 3

Фракции белков в сыворотке крови у здоровых и больных с метастазами рака молочной железы

Показатели		Здоровые	Больные	P
Альбумины		49,9±2,56	39,2 ±2,5	<0,05
Глобулины	α	15,0±0,55	14,1 ±1,6	<0,5
	β	15,1±1,60	25,2 ±2,2	<0,01
	γ	20,0±1,08	20,40±2,2	>0,5
Коэффициент А/Г		1,03±0,15	0,61±0,4	<0,05

Данные изменений белковых фракций сыворотки крови приведены в табл. 4.

Таблица 4

Фракции белков сыворотки крови у больных с метастазами рака молочной железы до и непосредственно после окончания курса лечения

Время исследования	Показатели	Статистич. показатели	Группы больных				
			5-фторурацил	Циклофосфан	Лучевое	5-фторурацил+циклофосфан	Лучевое+циклофосфан
До лечения	Альбумины	M±m	33,2±1,75	43,7±2,5	39,0±2,1	41,1±2,03	39,2±4,4
	α-глобулин	M±m	13,3±0,84	14,2±1,45	14,5±0,89	16,0±3,43	12,7±1,56
	β-глобулин	M±m	24,9±2,4	24,3±1,40	25,4±2,99	27,6±2,27	28,3±2,66
	γ-глобулин	M±m	28,6±2,31	17,3±1,42	21,2±2,5	15,4±1,6	19,7±4,8
	Сумма глобулинов	M±m	66,8±1,8	56,3±1,42	61,1±2,12	59,0±2,43	60,7±3,0
	Коэффициент А/Г	M±m	0,54±0,12	0,8±0,1	0,63±0,06	0,7±0,3	0,68±0,1
После лечения	Альбумины	M±m	49,5±0,37	43,4±3,77	38,0±3,24	49,8±2,3	43,7±1,29
		P	<0,05	>0,5	>0,5	<0,05	>0,5
	α-глобулин	M±m	13,8±1,56	12,7±2,13	14,3±1,63	16,6±1,0	21,3±2,2
		P	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	<0,05
	β-глобулин	M±m	20,4±2,53	19,2±2,55	19,3±2,84	18,1±1,5	19,7±2,44
		P	>0,5	0,05	>0,5	<0,01	<0,05
	γ-глобулин	M±m	18,5±1,97	21,2±0,9	23,6±2,92	17,3±1,2	17,4±2,4
		P	<0,05	<0,05	>0,5	>0,5	>0,5
	Сумма глобулинов	M±m	52,7±2,0	53,1±1,86	57,2±2,46	52,0±1,2	58,4±2,31
		P	<0,001	>0,5	<0,05	<0,05	>0,5
	Коэф	+m	0,9±0,05	0,8±0,1	0,62±0,1	7,0±0,3	9,8±0,1
		P	<0,05	>0,5	>0,5	<0,05	>0,5

В группе больных, где лечение проводилось 5-фторурацилом, в конце курса лечения по сравнению с исходным фоном увеличивалось количество альбумина и уменьшалось суммарное содержание глобулинов, вследствие чего коэффициент А/Г повышался. У больных, принимавших лечение циклофосфаном, содержание β-глобулина уменьшалось, γ-глобулина увеличивалось. Статистически достоверных изменений в соотношении фракций белков не отмечалось у больных, подвергшихся лучевой терапии. Под влиянием сочетанного действия 5-фторурацила и

циклофосфана происходила некоторая нормализация процентного содержания фракций белков в сыворотке крови. По сравнению с исходным фоном у больных, подвергшихся сочетанному химио-лучевому лечению, статистически достоверных сдвигов коэффициента А/Г не отмечалось.

Таким образом, под влиянием химио-, лучевого- и сочетанного химио-лучевого метода лечения у больных с метастазами рака молочной железы имеют место некоторые сдвиги процентного соотношения фракций белков в сыворотке крови. Эти сдвиги заключаются в некоторой нормализации уровня фракций белков. Исходя из этого, можно сказать, что применение в лечебных целях 5-фторурацила, циклофосфана и рентгеновых лучей как в отдельности, так и в сочетанном виде не усугубляет наблюдаемые в печени изменения у больных с метастазами рака молочной железы. В конце курса лечения отмечается даже некоторая нормализация вышеуказанных показателей. Результаты радиониндикации также говорят за это. Основываясь на вышеописанных результатах, приходим к заключению, что имеющиеся отклики со стороны функции печени и в свертывании крови не являются противопоказанием к комбинированному применению циклофосфана в сочетании с лучевой терапией при метастазах рака молочной железы.

ВЫВОДЫ

1. У больных с метастазами рака молочной железы наиболее продолжительные периоды ремиссии и наибольшая продолжительность жизни имеет место при сочетанном лечении циклофосфаном и радиацией, чем при применении этих факторов в отдельности.

2. Было выявлено, что циклофосфан не усугубляет тех имеющихся изменений со стороны функции печени и картины свертывающей системы крови, которые обычно имеют место у раковых больных при лучевой терапии.

Армянский институт
рентгенологии и онкологии
МЗ Арм. ССР

Поступила 12/III 1974 г.

Մ. Ա. ՄՈՎՍԵՅԱՆ, Է. Ս. ԴԱՉԱՐՅԱՆ, Լ. Խ. ԲԱՐԽՈՒԴԱՐՅԱՆ, Լ. Խ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ,
Զ. Ե. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՆԻՄՅԱՆ

ԿՐԾՔԱԳԵՂՁԻ ՔԱՂՅԿԵՂԻ ՄԵՏԱՍՏԱԶՆԵՐՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ ՔԻՄԻԱ-,
ՃԱՌԱԳԱՅԹԱՅԻՆ ԵՎ ՄԻԱԺԱՄԱՆԱԿ ՔԻՄԻԱ-ՃԱՌԱԳԱՅԹԱՅԻՆ ԲՈՒԺՈՒՄՆԵՐԻ
ԺԱՄԱՆԱԿ ԼՅԱՐԻ ՖՈՒՆԿՑԻՆՅՈՒՆ ԵՎ ԱՐՅԱՆ ՄԱԿԱՐԿԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ՏԵՂԻ
ՈՒՆԵՑՈՂ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հեղինակների կատարած հետազոտությունների արդյունքներից պարզվել է, որ կրծքագեղձի քաղցկեղի մետաստազներով տառապող հիվանդների մոտ

այս կամ այն չափով լյարդի ֆունկցիան խանգարված է լինում: Այդ նույն հիվանդների մոտ արյան մակարդակի իջումը որոշ չափով բարձրացած է լինում (հիպերկոագուլացիա): 5-ֆտոր-ուրացիլով, ցիկլոֆոսֆանով և իոնացնող ճառագայթներով բուժման ժամանակ չեն խորանում հիվանդների լյարդում արյան մակարդակի իջման փոփոխությունները: Նույնը նկատվել է նաև այդ հակառուցքային դեղանյութերի և ճառագայթների միաժամանակ կիրառման դեպքում: Վերջինիս դեպքում դիտվում է համեմատաբար ավելի լավ բուժիչ էֆեկտ՝ հիվանդների կյանքի տևողությունը ավելի երկար է լինում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Адамян А. А. Автореферат канд. дисс. Ереван, 1968.
2. Газарян Э. С., Григорян Г. Т., Маркарян Д. С., Дадоян Г. С. Труды II Всесоюзной конференции онкологов 15—19 ноября 1965 г. М., 1967, стр. 350.
3. Газарян Э. С., Овсепян Л. Х., Карапетян В. А. Материалы XV научн. конферен. Арм. ин-та рентгенологии и онкологии. Ереван, 1972, стр. 186.
4. Гасанов Р. И. Труды НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии Минздрава. Аз. ССР, т. IX. Баку, 1972, стр. 39.
5. Жуковская Е. С. Вопросы онкологии, 1971, XVII, 5, стр. 3.
6. Нуриев Ю. А. Автореферат канд. дисс. Баку, 1973.
7. Павловский Д. П. Вопросы онкологии, 1965, XI, 4, стр. 31.
8. Романенко А. Г. Вопросы клинической и эксперимент. онкологии. (Тр. Киргизск. НИИ онкологии и радиологии), т. IV. Фрунзе, 1968, стр. 120.
9. Цой А. И. Автореферат канд. дисс. Алма-Ата, 1970.
10. Юшкевичус К.—В. П. Автореферат канд. дисс. Вильнюс, 1971.
11. Erj L. A., Bauer B. D. Am. J. Klin. Pathol., 1948, 9, 372.