

А.С. ДЗАЦОХОВ\*

В статье представлены результаты воздействия методов кислородо-терапии на эффективность противоопухолевого лечения и токсичность цитостатической терапии.

Ключевые слова: кислородотерапия, опухоль, лечение, цитостати-ческая терапия.

Не можете найти то, что вам нужно? Попробуйте сервис [подбора литературы](#).

Московский областной онкологический диспансер, г. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

Гипоксия представляет собой одну из центральных проблем современной патологии. Известно, что большинство заболеваний человека ведёт к развитию гипоксии или обусловлено ею, в частности, непременным условием канцерогенеза и прогрессирования опухолевого процесса является тканевая гипоксия [1,3,6]. Гипоксия является обязательным компонентом большинства патологических состояний аппарата внешнего дыхания, кровообращения, эритропоэза, а также патологии центральной нервной системы и эндокринной системы. Являясь патогенетической доминантой многих стрессовых воздействий на организм, гипоксия во многом определяет тяжесть заболевания и его прогноз.

Термином «гипоксия» обозначают как пониженное содержание кислорода в тканях вследствие нарушения поступления кислорода к непосредственному «потребителю» - митохондриям, так и нарушение процесса утилизации достаточного количества кислорода, поступившего в ткани. Последний вариант гипоксии впервые описан как тканевая или гистотоксическая гипоксия в 1931г. J. Peters, Van Slyke. Следовательно, термин «гипоксия» в подобной трактовке объединяет два патогенетически разных варианта дефицита кислорода в тканях. Так при тканевой гипоксии в клетке может создаваться избыток кислорода, гипероксия, а в тканях при этом будет гипоксия вплоть до аноксии. Исходом обоих вариантов дефицита кислорода является нарушение энергетического баланса клетки, ведущее к значительному изменению функции клетки, вплоть до гибели клетки [2,3]. В ряде случаев нарушение утилизации кислорода при тканевой гипоксии связано с недостатком субстратов окисления, либо с активным подавлением окислительных процессов в клетках и тканях посредством цепи биохимических реакций [3,6].

В настоящее время исходно патофизиологический термин «гипоксия» имеет широкое клиническое применение. В клинической практике под гипоксическим синдромом подразумевают комплекс функциональных, а затем и структурных изменений в органах и тканях, возникающих в связи со снижением парциального давления кислорода (pO<sub>2</sub>) в артериальной крови и тканях [6].

Для опухолевой ткани характерна гипоксия, нарастающая от периферии к центру опухоли, вплоть до формирования аноксических зон [1,2,4]. Достоверно установлено, что при целом ряде онкологических заболеваний, таких как рак желудка, рак молочной железы, рак шейки матки, рак яичников происходит значительное снижение парциального давления кислорода в опухолевой ткани. Значения pO<sub>2</sub> колебались от относительно невысокого уровня гипоксии на периферии опухоли и вплоть до полной аноксии в тканях центральных отделов опухоли, где парциальное давление кислорода было нулевым [1,4].

В процессе цитостатической терапии злокачественных опухолей хроническая тканевая гипоксия развивается вследствие воздействия опухоли и продуктов её жизнедеятельности на организм пациента и усугубляется острой тканевой гипоксией из-за токсического действия химиопрепаратов на здоровые ткани [1,4,5].

Выделяют две группы непосредственных причин артериальной гипоксемии у онкологических больных [1,3]: 1) эндоэрит-роцитарные причины (снижение кислородосвязывающих свойств гемоглобина); 2) экзоэритроцитарные причины:

- изменения физико-химических свойств плазмы крови.
- артериовенозное шунтирование в малом круге кровообращения.
- нарушение соотношения лёгочная вентиляция - лёгочный кровоток.

Известно, что при опухолевом росте практически во всех тканях организма в значительном объёме накапливаются восстановители и восстановительные компоненты, что изменяет гомеостаз и способствует к снижению окислительно-восстановительного потенциала в этих тканях [1,2]. Опухолевый рост приводит к снижению парциального давления кислорода во всех органах и тканях организма. По мере роста опухоли снижение парциального давления кислорода в тканях нарастает [2,3]. Опухоль и продукты её жизнедеятельности негативно действуют на энергетический обмен, разобщая процессы окислительного фосфорилирования [2,4]. Кроме того, происходит выраженное увеличение антиокислительной активности опухолевой ткани, прямо пропорциональное массе злокачественной опухоли [2]. Антиокислительная активность (АОА) - это физико-химическая характеристика биологического субстрата, показывающая способность этого субстрата подавлять окислительные свободнорадикальные

ния на показатели 3-х и 5-тилетней выживаемости больных раком молочной железы II-III стадий, получивших комплексное лечение, а также достоверно снижает токсическое воздействие полихимиотерапии и улучшает качество жизни больных. Проведение цитостатической терапии на фоне НБО при комбинированном лечении рака яичников достоверно увеличивало безрецидивный период и продолжительность жизни больных. Отмечено отчетливое увеличение обезболивающего эффекта стандартной анальгетической терапии в сочетании с ГБО при цитостатической терапии рецидива рака шейки матки [2,3,4].

В НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова МЗ и СР РФ ГБО при лечении онкологических больных применяется более 25 лет, в Московском областном онкологическом диспансере опыт включения НБО и ГБО в программу комбинированного лечения рака яичников и в программу лечения рецидивов рака эндометрия и рака шейки матки составляет 9 лет [2,3,4]. При этом были зарегистрированы случаи полной резорбции химиорезистентных метастазов в лёгкие на фоне сочетания ГБО и химиотерапии при прогрессировании рака эндометрия на 5-6 линии ПХТ [4].

В ходе исследования воздействия НБО на гомеостаз больных, получавших цитостатическую терапию в составе комбинированного лечения рака яичников, были выявлены следующие закономерности:

1. Тканевая гипоксия является одним из важнейших условий возникновения, существования и прогрессии злокачественной опухоли, и одним из основных патогенетических механизмов возникновения и развития токсических эффектов противоопухолевых препаратов.
2. Цитостатическая противоопухолевая терапия приводит к увеличению  $pO_2$  и снижению  $pCO_2$  крови больных раком яичников.
3. Токсические эффекты цитостатической терапии вызывают нарушения гомеостаза и ухудшение самочувствия больных раком яичников.
4. Нормобарическая оксигенация является эффективным методом лечения токсических эффектов цитостатического лечения рака яичников.
5. Нормобарическая оксигенация достоверно увеличивает  $pO_2$  и снижает  $pCO_2$  крови больных раком яичников.
6. Нормобарическая оксигенация увеличивает эффективность химиотерапевтического лечения рака яичников [2].

Накопленный материал позволяет рекомендовать использование ГБО и НБО в клинической онкологии как с целью профилактики и лечения осложнений цитостатической терапии, так и с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения.

#### Литература

1. В. Cassileth Oxygenotherapy.//Oncology (Williston Park). 30 Nov. 2009. 23 (13): 1182.
2. Дзасохов, А.С. Нормобарическая оксигенация в лечении осложнений цитостатической терапии рака яичников//Автореф. канд. дисс. А.С. Дзасохов, 2005., г. Тула.
3. Клинико-экспериментальное обоснование применения гипербарической оксигенации и транскраниальной электростимуляции у онкологических больных / А.И. Евтюхин [и др.] //Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Материалы научной конференции. Санкт-Петербург, 2001.
4. Савкова, Р.Ф. Гипербарическая оксигенация в лечении химиорезистентных рецидивов саркомы и рака тела матки / Р.Ф. Савкова, Л.Ф. Юдина, М.А. Геращенко // Вестник новых медицинских технологий.- 2008.- Т. XV.- №3.- С. 41.

#### THE EXPERIENCE OF APPLYING OXIGEN THERAPY IN ONCOLOGY (BRIEF REPORT)

M.A. GERASHCHENKO, A.S. DZASOKHOV Balashikha Central Maternity Hospital, Moscow Region

The article considers the questions of applying hyperbaric and normobaric oxygenation in clinical oncology with the purpose of prophylaxis and treating complications of cytostatic treatment, as well as raising the efficiency of anti-tumour treatment.

Key words: tumour, prophylaxis, oxygenation.

УДК 616-006.6

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГБО В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (случай из практики)

А.С. ДЗАСОХОВ\*, М.А. ГЕРАЩЕНКО\*\*

В ходе проводимого на базе Московского областного онкологического диспансера исследования влияния ГБО на эффективность лечения рака шейки матки был зарегистрирован случай полной

ферментативных реакций, так и в ходе непосредственного взаимодействия кислорода с биологическим субстратом. Наиболее вероятный субстрат, из которого образуются свободные радикалы при окислении — это липиды, отсюда возник термин перекисное окисление липидов [2].

Продукты перекисного окисления липидов тормозят деление клеток и расщепляют повреждённые клетки и клеточные структуры, в том числе клетки и клеточные структуры злокачественных опухолей [1,2]. В ткани злокачественной опухоли уровень окислительных свободнорадикальных реакций крайне низкий. Из этого можно сделать вывод о том, что перекисные свободные радикалы являются репрессорами клеточного деления. Доказано, что опухолевая ткань имеет мощную антиоксидантную систему (фосфолипиды, холестерин, токоферолы), которая блокирует действие репрессоров клеточного деления [1,2,3]. Таким образом, функциональная активность опухолевой ткани направлена на создание и поддержание тканевой гипоксии, которая является необходимым условием канцерогенеза.

Другим важным фактором, вызывающим появление артериальной гипоксемии у онкологических больных, является химиотерапевтическое лечение [4]. Противоопухолевые препараты и агенты различных классов и механизмов действия после введения в организм инициируют стадийные изменения антиокислительной активности липидов опухоли и липидов здоровых тканей, что приводит к снижению антиокислительной активности липидов. При этом выраженность противоопухолевого эффекта цитостатика прямо пропорциональна степени снижения антиокислительной активности липидов опухоли, а выраженность токсического воздействия химиотерапевтического лечения на организм больного прямо пропорциональна степени снижения антиокислительной активности липидов здоровых тканей [2,4].

Снижение антиокислительной активности липидов опухоли приводит, с одной стороны, к торможению, вплоть до блокирования, деления опухолевых клеток (цитостатический эффект). С другой стороны, снижение АОА здоровых тканей способствует кратковременному ускорению свободнорадикальных окислительных реакций и увеличению расхода кислорода в тканях. [2]. В результате угнетения АОА липидов здоровых тканей возникает возрастающий дефицит кислорода, что в условиях артериальной гипоксемии приводит к прогрессирующему нарастанию тканевой гипоксии у пациента, получающего противоопухолевое лечение, и усугубляет токсический эффект действия цитостатической терапии [1,2,4,5].

Следовательно, тканевая гипоксия является не только одним из важнейших условий возникновения, существования и прогрессии злокачественной опухоли, но и одним из основных патогенетических механизмов возникновения и развития токсических эффектов противоопухолевых препаратов [1,2,4,5].

Вместе с тем, в ряде экспериментальных и клинических работ показано, что в тканях пациента, граничащих с опухолевыми также имеется кислородное голодание по типу интерстициальной гипоксии [2,6], при этом за счёт действия АОА субстратов опухолевого обмена, блокируется диффузия кислорода через межклеточные мембраны в опухолевую ткань, и нарушается утилизация кислорода в здоровых клетках, то есть при гипероксии внутриклеточного пространства в митохондриях здоровых клеток кислород не попадает.

Иными словами, опухолевая ткань создаёт несколько рубежей антиокислительной активности в целях поддержания собственной автономной жизнедеятельности. Этими рубежами являются изолированное от организма опухоленосителя макроциркуляторное и микроциркуляторное русла опухоли; АОА субстрата опухолевой ткани; снижение проницаемости мембран опухолевых клеток для кислорода; подавление окислительного фосфорилирования как в опухолевой, так и здоровой тканях.

Гипербарическая (ГБО) и нормобарическая (НБО) оксигенация представляют собой варианты ингаляционной оксигенотерапии, осуществляемые при повышенном (ГБО) и нормальном (НБО) атмосферном давлении.

Установлено, что продолжительный курс ГБО (5-10 сеансов) тормозит рост перевивных опухолей в эксперименте, снижает частоту возникновения индуцированных сарком у мышей, препятствует гематогенному метастазированию перевивной саркомы у мышей. ГБО и НБО повышают эффективность цито-статиков и уменьшают выраженность токсических эффектов

противоопухолевой химиотерапии при лечении рака молочной железы и яичников. Применение полихимиотерапии на фоне гипербарической оксигенации не оказывает значительного влияния на показатели 3-х и 5-тилетней выживаемости больных раком молочной железы II-III стадий, получивших комплексное лечение, а также достоверно снижает токсическое воздействие полихимиотерапии и улучшает качество жизни больных. Проведение цитостатической терапии на фоне НБО при комбинированном лечении рака яичников достоверно увеличивало безрецидивный период и продолжительность жизни больных. Отмечено отчётливое увеличение обезболивающего эффекта стандартной анальгетической терапии в сочетании с ГБО при цитостатической терапии рецидива рака шейки матки [4,5]. В НИИ онкологии имени проф. Н.Н. Петрова МЗРФ ГБО при лечении онкологических больных применяется более 25 лет, в МООД опыт включения НБО и ГБО в программу

35,4% (рис. 5).

Рис. 4. Показатель доверия врачу в группах

Рис.5. Коррекция диеты в группах

Регулярно делали физические упражнения в течение 6 мес. (рис.6): среди обучавшихся самостоятельно (2 группа) □ 44,4%, обучавшихся в Школе здоровья (1 группа) □ 60,5%, среди не принимавших участия в обучении (3 группа) □ 22,7%.

Рис.6. Выполнение физических упражнений в группах

Таким образом, наибольшие результаты для коррекции управляемых факторов риска ОП и повышения комплаентности дает обучение в Школе здоровья в непосредственном контакте с врачом.

Наиболее важной характеристикой являлась связь участия в образовательных программах и прогноза заболевания. Прогноз оценивался на основании результатов двухэнергетической абсорбциометрии до начала лечения и через год от назначенной терапии. Определение МПК для оценки риска переломов сопоставимо с оценкой риска инсультов на основании измерения АД [3,6].

У данной группы пациентов оценивалась МПК в поясничных позвонках, так как трабекулярная кость имеет большую скорость обменных процессов и логично предполагать, что за небольшой промежуток в 12 мес. в ней произойдут более значительные изменения по сравнению с кортикальной костью.

Прирост МПК за 12 мес. (рис.7) в двух группах обучения составил в зоне  $\text{L}_{1-4}$  + 3,6±1,3% (2 группа) и +3,8±1,9% (1 группа), в группе не обучавшихся некомплаентных пациентов прирост МПК  $\text{L}_{1-4}$  был менее +1,4±0,5% (3 группа).

Согласно представлениям о патогенезе ОП и риске переломов нарастание МПК ассоциируется со снижением риска переломов. Также оценивалось количество новых переломов в каждой из исследуемых групп. Количество новых переломов в группах обучения составило в сумме 2 случая в течение года или 2,6%, в контрольной группе □ 4 случая или 9% ( $p < 0,0001$ ).

Рис. 7. Прирост МПК в зоне  $\text{L}_{1-4}$  за 12 месяцев в группах

Достоверно большее число переломов среди необучавшихся пациентов имеет мультифакториальную природу: низкая приверженность лечению, неосведомленность о мерах по коррекции управляемых факторов риска, незнание принципов изменения двигательных стереотипов и профилактики падений.

#### Литература

1. Беляева, Е.А. Системный подход к реабилитации пациентов с остеопорозом /Е.А. Беляева, А. А. Хадарцев // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.- том 9.П N°1.П 2010.- С. 13-17.
2. Беляева, Е.А. Остеопороз, клиническая практика / Е.А. Беляева.- Тула.: Из-во ТулГУ, 2009.- 74 с.
3. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 176 с.
4. Лесняк, О.М. Методическое пособие, предназначенное для медицинских работников, проводящих обучение пациентов с остеопорозом / О.М. Лесняк, Л.С. Евстигнеева, Н.М. Кузнецова.^ Екатеринбург, 2005.- С. 28-30.
5. Chesnut, C. For the PROOF study group 2000. A randomizer trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study / C. Chesnut, S. Silverman, K. Andriano// Am. J. Med, 2000.- Vol. 109. P. 267-276.

6. Насонов, Е.Л. Ревматология: мультидисциплинарные

проблемы / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология, 2004.-N° 1.-С.4

ASSESSING THE EFFICIENCY OF EDUCATIONAL PROGRAMMES IN COMPLEX REHABILITATION AT PATIENTS WITH metabolic

OSTEOPATHY

YE.A. BELYAEVA, O.M BORISOVA

Tula State University, Medical Institute, Chair of Internal Diseases

Special significance of educational programmes at osteoporosis (OP) is in initiating doctor and patient's cooperation, which is a most significant factor of therapeutic success. Confidence to the doctor and explaining the peculiarities of the clinical course and complication severity in the absence of treatment stimulate patients to change their mode of life and performance of long term pharmacotherapy with its regular correction.

Key words: osteoporosis, fractures, rehabilitation, educational programmes, motivation.

УДК 616-006

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ