

На правах рукописи

СОЛНЦЕВА Юлия Валерьевна

**ОБОСНОВАНИЕ И ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ
СИСТЕМНОЙ ТОКСИЧНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ
ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:	доктор медицинских наук Ганцев Камиль Шамилевич
Официальные оппоненты:	доктор медицинских наук, профессор Фатихов Рашит Габдуллович доктор медицинских наук, профессор Вельшер Леонид Зиновьевич
Ведущая организация:	ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН

Защита состоится « 30» 06.2011г в « 10» часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.04 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3)

Автореферат разослан «__»_____2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

И.Р. Рахматуллина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

В России, как и во многих странах мира, рак молочной железы занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости у женщин и является одной из основных причин смерти от злокачественных опухолей (Чиссов В.И. и соавт., 2009; Ганцев Ш.Х., 2010 и др.).

РМЖ – опухоль, при которой лекарственное лечение является важнейшим компонентом комплексной терапии (Летягин В.П., 2007). Использование адъювантной полихимиотерапии улучшает результаты лечения, повышая общую и безрецидивную выживаемость больных (Переводчикова Н.И., 2005; 2007). Однако выполнение полной программы лечения в установленные сроки возможно не во всех случаях. Высокая агрессивность и значительное повреждающее действие многих современных химиопрепаратов нередко вызывают ряд нежелательных побочных системных эффектов (Ганцев Ш.Х. соавт., 2009). Введение химиопрепаратов нередко сопровождается явлениями нейротоксичности, среди которых преобладают астено-вегетативные и диспепсические расстройства. При длительном и системном применении многих схем это ведет к формированию симптомов органического поражения ЦНС, нарушений памяти, энцефалопатии и др., что негативно сказывается не только на самочувствии женщин, но и нередко ухудшает тяжесть их состояния, ограничивает уровень психической, физической и социальной активности, снижает показатели качества жизни (Шакирова И.Н., 2004, 2005 и др.). Это может способствовать удлинению межкурсовых интервалов введения химиопрепаратов, необходимых для восстановления пациенток; является причиной редукции доз, что в конечном итоге нередко снижает эффективность лечения, повышает риск возврата болезни, метастазирования и ухудшает прогноз заболевания. Обоснование и разработка подходов к сопроводительной терапии, направленной на коррекцию и профилактику этих нарушений является актуальной задачей современной онкологии (Новиков Г.А. и соавт., 2009).

Цель исследования: улучшение результатов коррекции и профилактики явлений системной токсичности адъювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы.

Задачи исследования.

1. Оценить частоту, структуру и динамику ведущих клинических проявлений системной токсичности у больных раком молочной железы, получающих адъювантную полихимиотерапию (схема FAC).

2. Изучить ведущие патогенетические элементы развития этих нарушений и их влияние на показатели качества жизни в период системной противоопухолевой терапии.

3. На основе полученных данных определить структуру и объем необходимой лекарственной терапии сопровождения и методов

немедикаментозной коррекции выявленных расстройств у данной категории пациентов.

4. Разработать программу коррекции проявлений системной токсичности адъювантной полихимиотерапии у больных РМЖ и оценить ее эффективность.

Научная новизна исследования.

Впервые на большом клиническом материале оценена в динамике частота и структура ведущих проявлений системной токсичности адъювантной полихимиотерапии (схема FАC) у больных РМЖ. Показано, что на ранних этапах ведущее место занимают диспепсические и астено-вегетативные нарушения. Впервые доказано, что отсутствие их адекватного контроля в течение первых трех курсов полихимиотерапии способствует формированию тандема функциональных психо-вегетативных нарушений и образованию патологической эметогенной детерминанты.

Впервые показано, что неадекватный контроль лекарственного и катаболического эндотоксикоза, в последующем у многих больных определяет развитие симптомов центральной нейротоксичности с признаками прогрессирующего органического поражения ЦНС (церебрастения, когнитивные, мнестические нарушения). Доказано, что предрасполагающим фактором риска более выраженных нарушений является гипертоническая болезнь.

В ходе исследования впервые установлено, что важными патогенетическими звеньями формирования этих нарушений являются недостаточный детоксикационный и антиэметогенный эффекты сопроводительной терапии.

На основе клинических и лабораторных данных патогенетически обоснована и предложена программа профилактики и коррекции проявлений системной нейротоксичности, включающая оптимизацию лекарственной терапии сопровождения и организационных элементов процедур химиотерапии у данной категории больных.

Практическая значимость. Впервые проведен комплексный анализ причин развития системной токсичности адъювантной полихимиотерапии (функциональных нарушений и органического поражения ЦНС) у больных РМЖ. На основании результатов исследования доказано, что с целью профилактики и коррекции этих нарушений индивидуальные программы сопроводительного лечения должны включать комплекс мер по усилению антиэметогенной и детоксикационной терапии, организационные элементы лечебного процесса, ограничивающие негативные психогенные воздействия химиотерапии. С целью профилактики и коррекции психоорганических и когнитивных нарушений, возникающих на фоне полихимиотерапии, обосновано системное назначение нейропротекторных средств, начиная с первого курса лечения.

Доказано, что предложенный дифференцированный подход

способствует снижению частоты развития и тяжести клинических проявлений системной токсичности адъювантной полихимиотерапии РМЖ (схема FAC). Полученные результаты наблюдения позволили рекомендовать предложенные методы к более широкому применению в онкологической практике.

Внедрение результатов работы. Материалы диссертации внедрены в практику работы Тюменского ООД, Челябинского ООД, Башкирского РОД, используются в программе преподавания на кафедре онкологии Тюменской ГМА, кафедре онкологии с курсом ИПО Башкирского ГМУ.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У большинства больных раком молочной железы на фоне адъювантной полихимиотерапии (схема FAC) формируются явления системной токсичности.

2. На ранних этапах, при отсутствии адекватной сопроводительной терапии, у женщин формируется тандем функциональных психо-вегетативных нарушений, способствующий образованию патологической эметогенной детерминанты. В последующем возникают явления органического поражения ЦНС.

3. Ведущими патогенетическими элементами развития этих нарушений являются длительная системная интоксикация и психогении, обусловленные введением химиопрепаратов, а так же недостаточная эффективность сопроводительной терапии.

4. Системное усиление антиэметогенной, детоксикационной и психотропной терапии в составе сопроводительного лечения, оптимизация организации процедуры введения химиопрепаратов способствует снижению частоты развития и тяжести клинических проявлений системной токсичности, повышению качества жизни больных.

Апробация результатов работы. Основные положения диссертации были доложены на заседаниях Тюменского областного общества онкологов (Тюмень, 2005-09), представлены в материалах ежегодной Тюменской областной конференции онкологов (Тюмень, 2005-10); конференции «Лечение рака в XXI веке» (Челябинск, 2006), Юбилейной конференции онкологов, посвященной 15-летию паллиативной службы Тюменской области (Тюмень, 2008), Юбилейной конференции онкологов, посвященной 65-летию образования Тюменской области (Тюмень, 2009). В завершеном виде диссертация апробирована на расширенном заседании кафедры онкологии с курсом ИПО ГОУ ВПО «Башкирский ГМУ Росздрава» Росздрава (Уфа, сентябрь, 2010 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 работ, в том числе 3 в ведущих изданиях, рекомендуемых ВАК.

Личный вклад автора. Сбор материала исследования, его анализ, все лечебно-диагностические мероприятия, проведенные в ходе исследования, выполнены лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.12 – онкология (медицинские специальности). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, конкретно пункту 6 паспорта научной специальности.

Структура и объем работы: диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, 3 главы собственных наблюдений, заключение, выводы и практические рекомендации, приложение. Список литературы содержит 139 источников (111 отечественных и 28 зарубежных авторов).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 182 больных РМЖ, которым в отделении химиотерапии ГЛПУ ТО «Тюменский областной онкологический диспансер» с 2005 по 2009 годы проводились комплексное обследование и лечение.

Критериями включения больных в группу исследования являлись:

- 1) клинически установленный, подтвержденный морфологически диагноз РМЖ, стадии 2А-3Б;
- 2) проведенные радикальная мастэктомия и курс лучевой терапии;
- 3) показания к адъювантной полихимиотерапии по схеме FAC;
- 4) отсутствие другой соматической, психической патологии в стадии декомпенсации, требующей поддерживающей терапии;
- 5) информированное согласие больного.

Критериями исключения являлись:

- 1) сопутствующая соматическая или психическая патология, требующая дополнительной сопроводительной терапии;
- 2) возраст старше 60 лет.

С целью набора материала на первом этапе с учетом критериев отбора было проведено обследование 60 больных РМЖ, поступающих на специальное лечение. Всем этим женщинам, составившим группу сравнения, в стационаре проведено 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FAC (Фторурацил 500 мг/м² в/в в 1 день, Доксорубин 50 мг/м² в/в в 1 день, Циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1 день) на фоне традиционного сопроводительного лечения (Переводчикова Н.И., 2005).

В последующем, согласно данным, полученных при динамическом наблюдении пациенток группы сравнения, были разработаны 2 программы оптимизации сопроводительного лечения, оценка эффективности которых была оценена у больных основной группы исследования. Основная группа исследования была сформирована с учетом критериев сопоставимости с группой сравнения по возрасту, нозологической форме и стадии заболевания. В неё вошли 122 женщины, которые были распределены на 2

подгруппы – 1-й подгруппа (n=62) и 2-й подгруппа (n=60). В каждой подгруппе на фоне курсов полихимиотерапии дополнительно проводилась сопроводительная терапия по отдельно разработанной программе.

Возраст всех 182 больных был в интервале от 26 до лет 60 лет (средний $46,8 \pm 7,4$ лет). Во всех случаях диагноз был подтвержден морфологически. Доминировал инфильтрирующий протоковый рак (65,4%).

После проведения курса лечения оценивалась его эффективность по следующим критериям: 1. Динамика частоты и выраженности клинических проявлений токсичности (частота, выраженность по ШВО, баллы). 2. Динамика исследуемых нейропсихических нарушений (тест А.Р. Лурия: «10 слов»). 3. Результаты шкалы депрессии Зунга, MFI-20, баллы. 4. Уровень физической активности по 5-бальной шкале: 1 – нормальная; 2 – незначительно снижена; 3 – пост. режим до 50% дневного времени; 4 – пост. режим более 50% дневного времени; 5 – полный постельный режим.

Изучение всех групп обследуемых проводилось лично автором. Заполнение базисной карты проводилось на основе данных, полученных при анализе истории болезни, амбулаторной карты и пр.

Программа исследования была реализована с применением клинического, лабораторных, инструментальных, клинικο-динамического, катамнестического и статистических методов. В качестве дополнительных использовались психологические оценочные шкалы (тест астении MFI-20, шкала депрессии Зунга, тест А.Р. Лурия – «10 слов» (1962). Оценка этими методиками проводилась перед каждым курсом полихимиотерапии и через 1 месяц после 6-го курса ПХТ.

Для формализации полученных в результате исследования данных была разработана базисная карта. Результаты исследования обрабатывались на персональном компьютере с использованием статистической программы SPSS 17.0. Для описания числовых значений выборочных данных при нормальном распределении использовались выборочное среднее и выборочное стандартное отклонение. Количественные признаки с асимметричным распределением описывались с помощью медианы и квартилей.

Определение вида распределения количественных данных проводилось с помощью теста Колмогорова-Смирнова, распределение признака считалось симметричным при ($p > 0,05$). Для сравнения количественных признаков в случае зависимых выборок с асимметричным распределением использовался критерий Уилкоксона. Сравнение качественных признаков проводилось с помощью таблиц сопряженности (хи-кватрат по методу Пирсона). Если ожидаемые значения после составления таблиц сопряженности при сопоставлении качественных признаков не превышали 5, то их сравнение проводилось с помощью точного

критерия Фишера попарно. Для сравнения качественных признаков в случае зависимых групп использовались критерий МакНемара, критерий Кохрана. Для оценки направления и степени выраженности взаимосвязи количественных признаков проводился корреляционный анализ по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе работы было проведено динамическое наблюдение 60 женщин, получающих адьювантную ПХТ по схеме FAC. Все пациентки получали традиционный комплекс лечения и составили группу сравнения.

На момент начала исследования состояние всех пациенток оценивалось как удовлетворительное. При опросе лишь в 16,7% случаев выявлялись отдельные признаки астено-вегетативных нарушений, среди которых доминировали жалобы на повышенную психическую (11,6%) и/или физическую (10,0%) утомляемость, нарушения сна (10,0%), повышенный общий или дистальный гипергидроз (8,3%), лабильность пульса и АД (6,7%). У большинства женщин выраженность этих симптомов носила слабый, реже умеренный характер и объяснялась перенесенной радикальной мастэктомией и курсом лучевого лечения.

Данные теста оценки выраженности астении – MFI-20 – так же свидетельствовали о незначительной представленности этих нарушений у больных. Средние показатели по группе не превышали диагностический порог: общая астения – 6,9; физическая астения – 6,6; пониженная активность – 5,1; снижение мотивации – 6,3; психическая астения – 5,2 балла. На нарушения памяти активно указывали лишь 3,3% женщин. Воспроизведение по тесту А.Р. Лурия по группе составляло $7,6 \pm 0,7$ слов.

Малые признаки органической патологии головного мозга (церебрастении) выявлялись в 6,7% случаев: метеолабильность, преимущественно в виде головной боли, ломоты в теле (5,0%); рассеянность, ухудшение внимания (3,3%); непереносимость жары (1,7%); укачивание в транспорте (1,7%).

Введение химиопрепаратов даже на фоне сопроводительной терапии у многих женщин вызывало симптомы токсичного эффекта. Уже в первые сутки 65,0% пациенток указывали на появление тошноты. Половина из них (48,3%) отмечали нарушение аппетита. На этом фоне в 15,0% случаев регистрировалась рвота. В последующем частота и тяжесть этих нарушений в большинстве случаев нарастали. Максимальные уровни отмечали на 2-е сутки: на тошноту указывали 76,7%; анорексию – 48,3%; рвоту – 18,3% больных. Средняя выраженность этих симптомов, оцениваемая в баллах по ШВО, для тошноты составила 1,38; анорексии – 0,63; рвоты – 0,26 балла. На 3-и сутки обычно наблюдалось улучшение, что сопровождалось регрессией симптомов диспепсии: тошнота – 48,3% (0,68 балла); анорексия – 31,7% (0,38 балла); рвота – 5,0% (0,33 балла); диарея – 3,3% (0,03 балла). Средние

показатели выраженности диспепсии по группе в целом на фоне 1-го курса ПХТ составили: в 1-е сутки – 0,47; 2-е сутки – 0,58; 3-и сутки – 0,28 балла.

Со стороны вегетативной нервной системы в целом отмечалась односторонняя динамика. Введение химиопрепаратов помимо диспепсических расстройств у 16,7% женщин сопровождалось усилением потливости, в том числе с жалобами на изменение привычного характера и запаха пота; появлением лабильности пульса и АД (11,7%), нарушение сна (13,3%). Средняя выраженность симптомов в этот период составляла 0,2; 0,15 и 0,15 балла по ВАШ, соответственно. На 3-и сутки, за исключением потливости – 16,7% (0,20 балла), частота и тяжесть вегетативных расстройств регрессировали: лабильность пульса и АД – 10,0% (0,10), нарушение сна – 8,3% (0,08).

Несколько иной была динамика астенических расстройств. Так если в первые сутки лечения жалобы астенического круга предъявляли 21,7% больных, то на следующий день это число увеличилось более, чем в 2,5 раза, составив 76,7%. В структуре нарушений преобладали жалобы на повышенную физическую (55,0%) и психическую (40,0%) утомляемость, соматическую гиперестезию (31,7%), эмоциональную лабильность (15,0%). При этом выраженность отдельных симптомов обычно не превышала слабый уровень. На 3-и сутки астенические расстройства в большинстве случаев нарастали, преимущественно за счет увеличения числа жалоб на повышенную физическую (61,7%) и психическую (45,0%) утомляемость. При этом обращало внимание то, что даже на фоне регрессирующих диспепсических и вегетативных нарушений тяжесть проявлений астении усиливалась: выраженность физической усталости на 2-е сутки в среднем составляла 0,67; на 3-и – 1,27 балла. Фактически этот симптом в большинстве случаев и определял самочувствие и уровень показателей качества жизни пациенток в данный период. Снижение уровня физической активности с постельным режимом до 50% дневного времени на 2-е сутки указывали 6,7%, на 3-и сутки – 5,0% женщин. Лабораторный контроль после проведенного 1-го курса ПХТ не выявил существенных гематологических отклонений.

Обобщая результаты оценки переносимости курса ПХТ, можно заключить, что в течение первых-вторых суток на фоне введения препаратов субъективная тяжесть состояния определяется выраженностью диспепсических нарушений, с постепенным замещением их симптомами астении.

После трехнедельного перерыва все женщины госпитализировались на 2-й курс ПХТ. Обследование выполнялось по прежней схеме. Данные теста MFI-20 указывали на наличие симптомов астении у 11,7% женщин, но средние показатели по группе не превышали диагностический порог. На нарушения памяти активно указывали лишь 5,0% женщин. Воспроизведение по тесту А.Р. Лурия в среднем составляло $7,4 \pm 0,7$ слов.

Как показали наблюдения, 2-й курс сопровождался несколько меньшими показателями токсических явлений, однако статистически значимых отличий выявлено не было ($p>0,05$). Диспепсический синдром регистрировался после введения химиопрепаратов в 61,7%; на 2-е сутки – в 75,0%; на 3-и сутки – в 43,3% случаев. Указанная динамика количества больных с диспепсией в зависимости от дня по отношению моменту введения химиопрепаратов была статистически значимой ($Q=99,649$; $p=0,0001$). В целом, общее число лиц, предъявляющих жалобы на нарушения питания уменьшилось, что вполне можно объяснить лучшей организацией пищевого поведения больных: выбор продуктов, исключение переедания и др. Тем не менее, у 1 пациентки во время подготовки инфузии доксорубицина наблюдался эпизод предварительной рвоты. Это могло указывать на первые признаки формирования условного эметогенного рефлекса.

Частота астено-вегетативных нарушений при 2-м курсе ПХТ, в целом, незначительно снизилась по сравнению с первым курсом ($p>0,05$): 1-й день – 20,0%, на 2-е сутки – 65,0%; на 3-и – 56,7%. Частота астено-вегетативных нарушений увеличивалась с каждым последующим днем после проведения ПХТ до 2-х суток с незначительным снижением к 3-м суткам ($p<0,0001$). Снижались показатели гипергидроза: 1-й день – 8,3%, на 2-е сутки – 15,0%; на 3-и – 13,3%.

Одновременно наблюдалось повышение частоты лабильности пульса и АД: 1-й день – 15,0%, на 2-е сутки – 18,3%; на 3-и – 15,0%, увеличение числа случаев повышенной физической утомляемости: 1-й день – 15,0%, на 2-е сутки – 65,0%; на 3-и – 56,7%. Средняя выраженность симптомов в большинстве случаев не превышала 1 балла по ШВО. Происходило значимое увеличение частоты физической утомляемости в группе сравнения на протяжении каждого последующего дня после проведения ПХТ ($p<0,0001$). Снижение уровня физической активности с постельным режимом до 50% дневного времени на 2-е сутки указывали 11,7%, на 3-и сутки – 8,3% женщин. Лабораторный контроль после 2-го курса ПХТ так же не выявил значимых отклонений показателей крови. В целом переносимость и токсичность 2-го курса ПХТ была сравнима с предыдущим.

Наблюдение за дальнейшими курсами ПХТ у пациенток группы сравнения выявило более значительное нарастание проявлений токсичности. В клинической картине так же преобладали астено-вегетативный и диспепсический синдромы. В структуре последнего доминировала тошнота, частота которой на 2-й день введения химиопрепаратов неуклонно росла с каждым последующим курсом: 3-й курс – 78,3%; 4-й – 85,0%; 5-й – 90,0%; 6-й – 93,3%. При анализе динамики выраженности тошноты у больных группы сравнения в зависимости от курса ПХТ выявлены статистически высоко значимые различия ($Q=41,277$; $p=0,0001$). Число больных, предъявляющих жалобы на рвоту, значительно увеличилось при проведении 4-го курса ПХТ

(60,0%) с последующим ростом до 73,3% при 5 и 6 курсе. Анализ динамики количества больных группы сравнения с рвотой в зависимости от курса ПХТ показал статистически высоко значимые различия ($Q=132,937$; $p=0,0001$).

Данные многих авторов (Переводчикова Н.И., 2007; Брюзгин В.В., 2009, 2010 и др.; Ferrazzi E., 2006 и др.) так же свидетельствуют о высокой частоте развития диспепсии на фоне химиотерапии РМЖ. Вместе с тем наши наблюдения так же показали, что одним из наиболее субъективно тяжело переживаемых пациентками симптомов является, так называемая предварительная диспепсия (тошнота/рвота), частота которой увеличивается по мере продолжения лечения. Так, перед 2-м курсом симптомы предварительной диспепсии регистрировались лишь у одной пациентки (1,7%). Перед 3-м курсом этот процент повысился до 15,7%. Критический рост, более чем в 3 раза, наблюдается перед проведением 4-го курса – 51,7%, с последующим повышением до 65,0% перед 5 курсом, и 68,3% – перед шестым. При анализе динамики предварительной диспепсии у больных группы сравнения в зависимости от курса ПХТ выявлены статистически высоко значимые различия ($Q=158,783$; $p<0,0001$).

Наблюдения за больными показали, что предварительные тошнота и рвота, возникающие до начала лечения, мало поддаются антиэметогенной терапии. После введения химиопрепаратов эти симптомы, как правило, усиливаются. По существу, в большинстве случаев, возникшая предварительная диспепсия, на вторые сутки продолжает существовать, но традиционно квалифицируется в категории токсических явлений. Хотя, клиническая картина, малая эффективность антиэметогенной терапии, обычно указывают на преобладание нетоксических механизмов формирования этих симптомов.

В целом, объективная оценка течения диспепсических расстройств на фоне адъювантной полихимиотерапии у данной категории женщин, указывает на формирование в большинстве случаев **патологической диспепсической детерминанты ЦНС** (по акад. Г.Н. Крюжановскому, 1997).

Относительно формирования предварительной диспепсии, предрасполагающими факторами могут являться, например, широко распространенные психологические установки о тяжелой переносимости химиотерапии, проявляющейся тошнотой, рвотой, а так же астенией, потерей волос и т.д. По нашим наблюдениям этот фактор выявлялся в 95,0% ($n=57$) случаев.

Материалы клинических наблюдений свидетельствуют о том, что одним из основных факторов риска, является неадекватная лекарственная профилактика и коррекция тошноты и рвоты на протяжении первых трех курсов лечения. Так, у женщин с предварительной диспепсией, возникшей в течение первых трех курсов ПХТ, ее частота статистически высоко значимо отличалась с частотой предварительной диспепсии у женщин на 4 курсе ($p<0,0001$), на 5 и 6 курсах происходило дальнейшее увеличение частоты

предварительной диспепсии. Анализ зависимых групп по бинарному признаку показал высоко значимые различия между первым и четвертым ($\chi^2=29,032$, $p<0,0001$), 2-м и 4-м ($\chi^2=28,033$, $p<0,0001$), 3-м и 4-м ($p<0,0001$) курсами, в то время как значимых различий на первых трех курсах отмечено не было ($p>0,05$). Практически во всех случаях у пациенток с предварительной диспепсией тошнота, обычно длившаяся 3-4 дня, относилась к категории средней степени тяжести, и определяла резкое сокращение объема принимаемой пищи. Рвота чаще отмечалась у женщин с предварительной диспепсией (84,6%), что способствовало более тяжелой переносимости терапии.

Ухудшению самочувствия обычно способствовали так же чаще регистрируемые на фоне предварительной диспепсии общий и дистальный гипергидроз (41,7% – 6-й курс), а так же симптомы лабильности пульса и АД (26,7% – 6-й курс), свидетельствующие о вегетативной нестабильности. Частота развития этих симптомов увеличивалась в динамике ($p<0,01$).

При анализе астенических нарушений был отмечен значимый рост ($p<0,001$) чувства постоянной усталости и повышенной утомляемости с каждым новым курсом. Динамика этих симптомов составила: для повышенной утомляемости с 61,7% во время проведения 1-го курса до 93,3% – на 6-м; для чувства постоянной усталости – с 5,0% до 68,3%. Помимо частоты важной для формирования предварительной диспепсии так же оказалась выраженность этих проявлений. Так, данные теста MFI-20 показали, что к третьему курсу ПХТ уровень общей астении в целом по группе составлял $10,9 \pm 1,34$ баллов. К шестому курсу, средний балл общей астении уже в целом по группе повысился до $14,2 \pm 1,18$, что подтверждало прогрессивное нарастание, как частоты, так и тяжести этих нарушений.

Нарастание токсических явлений сопровождалось снижением уровня физической активности больных. Частота нормальной активности, регистрируемая перед началом 1-го курса составляла 91,7%. К 6 курсу снизилась до 51,7%. Одновременно возросло число случаев «незначительного снижения активности» - с 8,3 до 30,0% и постельного режима до 50% дневного времени: с 0 до 13,3%. Эти данные указывают на снижение качества жизни.

В целом, обобщая результаты оценки астено-вегетативных нарушений у обследуемых больных, можно сделать вывод, как об их тесной связи с диспепсическими расстройствами, так и общих патогенетических механизмах в участии формирования патологической диспепсической детерминанты. В патогенезе этих нарушений тесно взаимосвязаны биохимические процессы, отражающие явления токсического воздействия (лекарственный и катаболический эндотоксикоз) и психологические факторы. Так, опрос пациенток и наблюдение за их поведением, показали, что признаки предварительной диспепсии и астено-вегетативных расстройств у всех (100%) женщин тесно ассоциировались с красным

цветом, который сам по себе постепенно становился ключевым триггерным механизмом возникновения этих симптомов. Динамика утраты модальной специфичности стимула, характеризующая формирование патологической диспепсической детерминанты, в большинстве случаев представляла следующую цепочку: возникновение диспепсии при инфузии химиопрепаратов (красный доксорубин) → диспепсия при виде разведенного красного раствора доксорубина (еще до введения химиопрепарата) → диспепсия при воспоминании о химиотерапии (красный раствор доксорубина) → диспепсия при виде красного цвета вообще (вне условий подготовки и проведения химиотерапии).

Максимальные показатели утраты модальной специфичности стимула характеризовались возникновением диспепсии и астено-вегетативных нарушений вне прямой связи с лекарственной терапией, что обычно наблюдалось, начиная с 4-го курса ПХТ. Среди характерных жалоб были сообщения на ухудшение самочувствия в виде появления тошноты (реже рвоты) и приступа слабости, потливости при виде красных вещей в быту (одежда, ковер, посуда и др.) и на улице (цветы, машины, светофор) или даже возникновения мыслей о химиотерапии. Практическим выводом из такой ситуации является необходимость изменения ряда организационных элементов самой процедуры введения химиопрепаратов. Например, изоляция растворов и инфузионных систем, содержащих цветной препарат, для исключения ассоциативных связей возникающих токсических явлений и «красного» цвета цитостатика. С целью ограничения психогенного влияния ятрогенного «красного» компонента, целесообразно, исключение из речи медперсонала цветовой характеристики лекарств, с указанием лишь их наименования или химической группы, что для сознания пациента звучит более нейтрально.

Для формирования патологической детерминанты так же важное значение имеет токсическое воздействие. Клинические исследования показали, что по мере проведения курсов ПХТ наблюдается повышение не только частоты и тяжести астенических расстройств. У ряда больных изменяется качественная характеристика этих симптомов, которые приобретают черты органического поражения головного мозга, что чаще проявлялось явлениями церебрастении и нарушениями памяти. Так, если признаки церебрастении выявлялись в период проведения 1-го курса лишь у 6,7% больных, то к окончанию лечения этот показатель повысился до 36,6%. При этом среди жалоб доминировали симптомы метеолабильности (31,7%). Изменение метеоусловий, особенно снижение атмосферного давления, тяжело переносилось большинством пациентов. Как правило, предъявлялись жалобы на головные боли (28,3%), нередко ассоциирующиеся с тошнотой, головокружением, а так же чувство «ломоты» в теле, суставах (23,3%), общая слабость. Другими симптомами были плохая переносимость жары (20,0%), укачивание в транспорте (11,7%) и др. Следует отметить, что

самостоятельно жалобы на нарушения памяти обычно предъявляли не более трети женщин. Но среди тех, кто отмечал появление этих симптомов при активном расспросе и обследовании выявлялись более тяжелые нарушения, охватывающие речевые навыки – признаки мнестических афазий: 5-й курс – 8,3%; 6-й – 11,7%. При предъявлении теста А.Р. Лурия количество воспроизводимых слов, как правило, составляло от 3 до 5. У всех женщин отягчающим фактором развития данных симптомов была гипертоническая болезнь.

На нарушения памяти в большинстве случаев пациентки указывали в виде жалоб на ухудшение внимания, рассеянность, чаще сообщая о трудности сосредоточиться, даже при чтении художественной литературы. Активный расспрос позволял более целенаправленно выявлять эти расстройства. Наличие прогрессирующих мнестических нарушений так же подтверждалось результатами теста А.Р. Лурия. При предъявлении 10 слов количество воспроизводимого числа неуклонно снижалось: 1-й курс – 7,6; 4-й курс – 6,4; 6-й курс – 5,3 слов. Эти симптомы женщинами объяснялись проводимым лечением, и, обычно, воспринимались негативно. Нередко, мнестические нарушения являлись основой депрессии, и в отдельных случаях служили причиной заявлений об отказе от продолжения лечения. Психотерапевтические беседы позволяли нивелировать эти идеи. Однако общий уровень депрессивной настроенности в целом по группе, неуклонно прогрессировал.

Данные теста Зунга регистрировал неуклонный рост депрессивной настроенности пациенток: 1-й курс – 39,1 баллов; 4-й 47,9; 5-й – 52,2; 6-й – 57,4. Уровень депрессии имел обратную зависимость с количеством воспроизводимых слов по тесту А.Р. Лурия, что свидетельствует о большой связи эмоционального статуса женщин и формирующейся церебральной недостаточности. Оценивая эти результаты можно сделать вывод о прогрессировании токсического поражения ЦНС. Однако, известно, что препараты, входящие в состав схемы ФАС не проникают через гематоэнцефалический барьер. Поэтому говорить о прямом лекарственном нейротоксическом действии, вероятно, неправомерно. Имеющиеся клинические наблюдения можно объяснить, опосредованным эффектом полихимиотерапии, возникающим вследствие их применения, катаболическим эндотоксикозом.

Лабораторные исследования, проведенные у 19 женщин группы сравнения перед 1-м и 6-м курсами ПХТ, подтверждают правильность этой точки зрения. Анализ расчетных коэффициентов веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ), как критериев эндотоксикоза, показал, что у большинства больных РМЖ перед началом ПХТ исходный уровень общего пула ВНиСММ лишь на 1% превышал норму, при этом медиана составила 18,9 у.е., $Q_{25}=17,0$ у.е., $Q_{75}=20,4$ у.е. После 6 курсов ПХТ аналогичные

показатели составили $Q_{25}=25,5$ у.е., $Me=26,9$ у.е. $Q_{75}=29,7$ у.е. При сравнении этих показателей получены статистически значимые различия ($p<0,0001$).

Это обосновывает необходимость проведения дополнительной сопроводительного лечения у данной категории больных при проведении ПХТ. В частности, включение в состав лечения нейропротекторных средств, а так же методов, направленных на профилактику и коррекцию синдрома эндогенной интоксикации. Последнее достаточно важно, так как цитотоксический эффект проявляется не только на опухолевых клетках. Соматическая сохранность женщин позволяет избежать большого числа явления гематологической токсичности. Тем не менее, проведенный анализ свидетельствует о росте числа осложнений по мере проведения курсов ПХТ. Количество случаев лейкопении с 0% перед 1-м курсом значительно повысилось перед 4-м курсом (11,7%), до 13,3% - перед 6-м курсом. Количество случаев анемии за тот же период увеличилось с 1,7% до 6,7%, тромбоцитопении с 0% до 5,0%.

Среди осложнений химиотерапии у 8,3% женщин так же наблюдалось транзиторное повышение уровня трансаминаз; у 2 пациенток – повышение уровня билирубина (на фоне хронической описторхозной инвазии); в 1 случае – повышение уровня креатинина. Других клинически значимых токсических явлений в исследуемой группе больных выявлено не было.

Частота развития лейкопении и стоматитов находилась примерно на одном и том же уровне и неуклонно увеличивалась протяжении лечения ($p<0,001$). Так, после проведения 1-го курса стоматит не регистрировался ни у 1 женщины. В дальнейшем, несмотря на обязательно проводимые мероприятия по профилактике стоматита, рекомендуемые больным, эти нарушения возникали чаще. После 4-го курса воспаление слизистых полости рта выявлялось в 11,7%; после 6-го курса – в 16,7% случаев. Следует так же отметить, что выраженные симптомы стоматита с болью, нарушением питания не наблюдались. В подавляющем количестве случаев эти признаки выявлялись активно, лишь при целенаправленном осмотре ротовой полости. Т.е. при адъювантом режиме лечения данный симптом не оказывал выраженного негативного влияния на самочувствие больных.

Таким образом, обобщая результаты обследования больных группы сравнения, можно сделать вывод о том, что программы сопроводительного лечения женщин, получающих адъювантную ПХТ, должны проводиться с максимальным усилением антиэметогенной и детоксикационной терапии, а так же включать организационные элементы, ограничивающие негативные психогенные воздействия химиотерапии. С целью профилактики и коррекции психоорганических и когнитивных нарушений, на фоне полихимиотерапии, обосновано системное назначение нейропротекторных средств.

С учетом этих данных мы определили основные направления сопроводительной терапии, отдельные элементы которой должны были

целенаправленно воздействовать на ключевые патогенетические механизмы системной токсичности используемых химиопрепаратов:

1. Коррекция пищевого поведения – обучение пациентов рациональному выбору продуктов, адекватному режиму питания в период подготовки, проведения химиотерапии и выхода из этого состояния. Как правило, это осуществлялось на этапе знакомства и получения информированного согласия на проведение специлечения. Обычно в виде произвольной беседы, но с обязательным акцентированием внимания на ключевых элементах, объяснялись общие принципы и особенности питания, водной нагрузки, важность выполнения рекомендаций.

2. Профилактика токсигенной диспепсии (тошнота / рвота). С этой целью, мы считали важным выполнение рекомендаций проф. Н.И. Переводчиковой (1998, 2005) при назначении противорвотных средств. Нами использовался ондансетрон по 16 мг в/в, непосредственно перед введением химиопрепаратов; в последующие 3-4 дня по 8 мг 2 раза в сутки.

3. Коррекция лекарственного и катаболического эндотоксикоза, включала назначение препаратов группы В, С, инфузионной терапии (800-1200 мл), гепатопротекторов (карсил, эссенциале, гептрал и др.), при необходимости - энтеросорбентов (полисорб, полифепан).

4. Профилактика психогенной (предварительной) диспепсии, являлась одним из приоритетных направлений и включала решение нескольких задач:

– коррекция психогенной / лекарственной диспепсии обусловленной тревожностью, внутренней напряженности. С учетом выраженности этого психогенного компонента пациенткам назначался бензодиазепиновый транквилизатор (обычно, диазепам по 5 мг 1-2 раза в сутки, 2-5 дней. При необходимости рекомендовалось продолжить прием препарата и после выписки);

– исключение ассоциаций с красным цветом доксорубина. Для решения этой задачи в работу с больными активно внедрялись деонтологические и организационные элементы. Так, среднему медицинскому персоналу и врачам отделения, было настойчиво рекомендовано исключить из речи цветовые «бытовые» характеристики лекарственных средств («красная химия», «красные препараты» и др.) и предложено использование других, более нейтральных названий, например, непосредственных названий препаратов и/или их химических групп (например, антрациклины и др.).

Организационные элементы включали обязательное исключение цветовосприятия препаратов, что достигалось изоляцией систем для инфузий и самих флаконов с разведенными цитостатиками. Подготовка систем и разведение лекарств осуществлялась вне поля зрения больных.

5. Профилактика мнестических нарушений и симптомов органического поражения головного мозга. С этой целью назначался отечественный ноотропный препарат Фенотропил, обладающий

нейропротекторным эффектом, и хорошо зарекомендовавший себя в клинической практике (Белоусов Ю.Б., 2006 и др.), в том числе при лечении больных злокачественными новообразованиями (Савченко А.Ю. и соавт., 2006). Фенотропил назначался в дозе по 100 мг 2 раза в сутки в течение всего периода проведения 6 курсов ПХТ.

6. Психотерапия являлась обязательным элементом при общении с больными. Основу составляли традиционные рациональные методики. Реже использовались элементы позитивной, суггестивной психотерапии.

С целью оценки обоснованности назначения и эффективности предложенных направлений сопроводительной терапии нами была набрана основная группа пациенток (n=122), распределенная с учетом критериев сопоставимости на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – 62 человека, 2-я подгруппа – 60 человек. Больные 1-й подгруппы получали полный комплекс сопроводительного лечения. Схема лечения больных 2-й подгруппы отличалась лишь исключением препарата Фенотропил. Сравнение этих подгрупп между собой позволило так же оценить необходимость назначения ноотропного средства и выраженность его нейропротекторного эффекта при проведении адъювантной полихимиотерапии препаратами, не проникающими через гематоэнцефалический барьер. Динамическое обследование пациенток проводилось в 1-й и 2-й подгруппах отдельно в течение всех 6 курсов лечения (по принципам и в сроки, использованные при наблюдении группы сравнения).

Как показали результаты наблюдений, применение предложенного комплекса сопроводительной терапии, способствовало достоверно более эффективной профилактике явлений системной токсичности и значительно более легкой переносимости используемой схемы ПХТ женщинами основной группы, чем в группе сравнения. На момент начала исследования состояние всех пациенток основной группы оценивалось как удовлетворительное. При опросе женщин 1-й и 2-й подгрупп выявлялись сравнимые показатели частоты (14,5% / 10,0%) случаев отдельных признаков астено-вегетативных нарушений, среди которых доминировали жалобы на повышенную психическую (12,9% / 6,7%) и/или физическую (8,1% / 6,7%) утомляемость, нарушения сна (12,9% / 11,7%), повышенный общий или дистальный гипергидроз (6,4% / 8,3%), лабильность пульса и АД (6,4% / 8,3%). Выраженность этих симптомов носила слабый, реже умеренный характер.

Данные теста MFI-20, как и в группе сравнения, свидетельствовали о незначительной представленности этих нарушений у больных. Средние показатели в подгруппах не превышали диагностический порог: общая астения – 6,3 / 5,9; физическая астения – 6,6 / 6,7; пониженная активность – 5,0 / 4,7; снижение мотивации – 5,9 / 5,9; психическая астения – 4,9 / 4,8 балла.

На нарушения памяти активно указывали лишь 1,6% женщин первой и 5,0% - второй подгрупп. Воспроизведение по тесту А.Р. Лурия в среднем составляло $7,5 \pm 0,6$ и $7,5 \pm 0,6$ слов соответственно. Признаки церебрастении выявлялись в 6,4%/6,7% случаев. То есть, общая структура явлений мозговой дисфункции у женщин обеих групп была примерно одинакова, что подтверждает их однородность и сравнимость.

Дальнейшие наблюдения показали, что общая структура и характер токсических проявлений противоопухолевых средств сохраняется. В клинической картине так же доминировали симптомы диспепсических и астено-вегетативных расстройств. Однако частота и тяжесть этих нарушений на фоне предложенной комплексной сопроводительной терапии была достоверно меньше. Так, в первые сутки лишь 27,4% пациенток 1-й подгруппы указывали на появление тошноты (сравнения - 65,0%; $P < 0,05$), а рвота наблюдалась только у 1 женщины (сравнения - 18,3%; $P < 0,05$). Средние показатели выраженности тошноты по ШВО в целом на группу составили - 0,27, рвоты - 0,02 балла, что было так же значительно ниже аналогичных показателей группы сравнения в данный период (1,38 и 0,26 балла). Во 2-й подгруппе частота и тяжесть диспепсических расстройств в этот период была сравнима, и так же достоверно различалась с показателями группы сравнения.

В последующие 2-3-и сутки частота и тяжесть диспепсических расстройств, в отличие от группы сравнения не нарастала, что способствовало общей более легкой переносимости лечения. Вместе с тем, опрос показал, что если тошнота и рвота поддается контролю адекватными дозами антиэметиков, то другие симптомы диспепсии регрессируют менее значительно. Так, на нарушения аппетита, изменения вкусовых ощущений, в т.ч. присутствия привкуса лекарственных средств во рту в течение первых трех суток, указывали 27,4% женщин 1-й и 26,7% 2-й подгрупп (сравнения - 48,3%).

При сравнении групп больных по частоте возникновения тошноты во время первого курса ПХТ выявлены статистически высоко значимые различия ($\chi^2=40,315$, $p < 0,0001$). При сравнении попарно отмечены высоко значимые различия между группой сравнения и 1-й ($\chi^2=30,033$, $p < 0,0001$), между группой сравнения и 2-й подгруппами больных ($\chi^2=40,315$, $p < 0,0001$). Соотношение количества женщин с жалобами на тошноту между 1-й и 2-й подгруппами является равнозначным ($\chi^2=0,009$, $p=1,0$).

Сравнение групп по частоте возникновения рвоты во время первого курса ПХТ также выявило статистически высоко значимые различия ($\chi^2=14,401$, $p=0,001$). При сравнении групп попарно отмечены высоко значимые различия между группой сравнения и 1-й подгруппой ($\chi^2=9,612$, $p=0,002$), между группой сравнения и 2-й подгруппой ($\chi^2=6,988$, $p=0,008$). Соотношение количества женщин с жалобами на рвоту между 1-й и 2-й подгруппами так же является равнозначным ($p=0,616$). Высокая частота этих

симптомов, возникающих даже на фоне достаточных доз антиэметиков, свидетельствует о системной токсической реакции химиопрепаратов.

Улучшение сопроводительной терапии у женщин основной группы так же позволило почти в 3 раза снизить частоту и выраженность этих расстройств (1-я – 25,8%; 2-я – 29,0%; сравнения – 76,7%). В структуре собственно астении реже развивалось чувство повышенной утомляемости (1-я – 22,6%; 2-я – 28,3%; сравнения – 61,7%). На чувство постоянной усталости, ухудшение внимание, рассеянность в этот период указывали лишь единичные больные. Частота возникновения повышенной утомляемости во время 1-го курса ПХТ между сравниваемыми группами была различной ($\chi^2=23,023$, $p<0,0001$). При сравнении групп больных попарно отмечены высоко значимые различия между группой сравнения и 1-й подгруппой ($\chi^2=19,148$, $p<0,0001$), между группой сравнения и 2-й подгруппой ($\chi^2=13,468$, $p<0,0001$). Соотношение количества больных с жалобами на тошноту между 1-й и 2-й подгруппами является равнозначным ($\chi^2=0,532$, $p=0,466$).

Сравнение указанных групп по чувству постоянной усталости, ухудшению внимания и рассеянности проводилось с помощью точного критерия Фишера попарно ввиду малого количества наблюдаемых больных по указанным признакам. В результате сравнения уровень значимости не был преодолен ни в одной из пар ($p>0,05$), что говорит об отсутствии статистически значимых различий.

Со стороны вегетативной нервной системы в целом отмечалась подобная однонаправленная динамика. Частота этих проявлений не превышала 6,5% в 1-й и 10,0% во 2-й подгруппах (сравнения – 16,7%). Лабораторный контроль после 1-го курса ПХТ у больных основной группы не выявил существенных гематологических отклонений. Обобщая результаты оценки переносимости первого курса ПХТ по схеме ФАС в основной группе, можно заключить, что оптимизация сопроводительной терапии позволяет достоверно снизить частоту и выраженность ведущих симптомов токсичности.

Дальнейшие наблюдения за этими пациентками в течение всех 6 курсов подтвердили эти данные. В клинической картине у пациенток 1-й и 2-й подгрупп так же преобладали диспепсический и астено-вегетативный синдромы, статистически значимых различий между указанными группами больных получено не было ($p>0,05$). Однако частота диспепсического синдрома в исследуемых группах, ведущим признаком которого являлась тошнота, была значительно ниже, чем в группе сравнения на протяжении всех курсов ПХТ ($p<0,001$). Частота тошноты превышала на всем протяжении лечения в 1-й подгруппе – 26,7%, во 2-й подгруппе – 31,7% (сравненная – до 93,3%). Количество больных, предъявляющих жалобы на рвоту, было так же статистически значимо меньше ($p<0,05$) в первой и второй подгруппах. Если в группе сравнения частота рвоты максимально

регистрировалась в период проведения 5-6 курсов на уровне 73,3%, то в 1-й подгруппе этот показатель составил 12,9% (6-й курс), а во 2-й подгруппе – 17,0%. Достигнутый уровень снижения частоты рвоты объяснялся профилактикой «предварительной» диспепсии и предупреждения формирования диспепсической детерминанты. Максимальный подъем, хоть и наблюдался между 3 и 4 курсами, но доля прироста составляла от 8 до 11,7% (в группе сравнения – 36,7%).

Наибольшие показатели частоты «предварительной» рвоты составляли в 1-й подгруппе 16,1% (6-й курс), во 2-й подгруппе – 23,3%. В основной группе лишь единичные пациентки указывали на формирование характерной клинической картины психогенно обусловленной рвоты и диспепсии. У подавляющего числа женщин эти явления носили редуцированный характер и не отражались негативно на самочувствии. Часто, называемые в группе сравнения, признаки астено-вегетативной дисфункции, у большинства женщин так же не являлись определяющими факторами самочувствия. Однако, в отличие от диспепсических нарушений, в группе пациенток, получающих ноотропную поддержку (1-я подгруппа – 43,5%), уровень этих нарушений был ниже, чем во 2-й подгруппе (58,3%).

Структурный анализ синдрома показал, что у пациенток 1-й подгруппы наблюдалось более значительное снижение частоты и выраженности, как собственно астенических, так и вегетативных составляющих. Частота повышенной утомляемости регистрировалась максимально на уровне 43,5% (2-я подгруппа – 58,3%; сравнения – 93,3%; $p < 0,05$), постоянной усталости – 12,9% (2-я подгруппа – 18,3%; сравнения – 68,3%; $p < 0,05$).

Количество больных, предъявляющих жалобы на гипергидроз, в 1-й подгруппе составляло от 4,8% (1-й курс) до 16,1% (5-й курс ПХТ). Во второй группе частота этих нарушений была выше – 10,0% (1-й курс) и 26,7% (6 курс). В 1-й подгруппе так же реже регистрировались лабильность пульса и АД (максимально – 16,1%; 6-й курс) и расстройства сна (максимально 12,9%; 6-й курс). Во 2-й подгруппе частота этих симптомов составляла – 18,3% и 16,7%, соответственно. Клинические данные о меньшей частоте развития астенических расстройств в основной группе исследования подтверждались и результатами оценки опросника MFI-20. Оценка динамики астении показала, что прирост уровня общей астении с 1-го по 6-й курс составил в 1-й подгруппе +2,5 балла, что было ниже, чем в группе сравнения (+5,5 баллов). Во 2-й группе этот показатель составил +4,0 балла. Показатель физической астении в 1-й подгруппе за тот же период прибавил +1,5, во 2-й подгруппе + 4,0; в группе сравнения +6,4 балла. Разница по указанному признаку оказалась статистически значимой между всеми группами на всех курсах ПХТ ($p < 0,01$). Критерий психической астении в этих группах изменился соответственно +1,3, +2,5 и +5,9 баллов. То есть усиление нейропротекции ЦНС позволило получить более высокие показатели. Эти

данные согласовывались с показателями частоты церебрастении и нарушений памяти.

К окончанию лечения лишь 14,5% женщин 1-й подгруппы проявляли симптомы церебрастении. Эти показатели были статистически значимо ниже ($p < 0,05$), не только группы сравнения (36,6%), но и уровня 2-й подгруппы (26,7%). В 1-й подгруппе уровень мнестических нарушений к 6-му курсу лечения был ниже (25,8%), чем во 2-й подгруппе (45,0%) и группе сравнения (61,7%) ($p < 0,05$). При предъявлении теста А.Р. Лурия количество воспроизводимых слов, по окончании лечения в 1-й подгруппе составило в среднем 7,2 ($p < 0,05$); во 2-й 6,0; в группе сравнения – 5,3 слова.

Обобщая полученные клинические данные можно сделать вывод о достаточно выраженном нейропротекторном эффекте, важность достижения которого подтверждается лабораторными исследованиями. Проведенный, как и в группе сравнения, лабораторный анализ расчетных коэффициентов веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ), показал, что у большинства больных 1-й и 2-й подгрупп ($n=17$ и 15) перед началом ПХТ исходный уровень общего пула ВНиСММ лишь на 0,9-1,2% превышал норму. После 6 курсов ПХТ этот уровень повысился на +30,6-33,3% от нормы. При этом величина катаболического пула за тот же период повысилась на 19,8-22,9% от нормы. То есть, даже усиление инфузионной нагрузки не позволило как-либо значимо предупредить повышение уровня эндотоксикоза.

Если считать, что нейротоксическое действие при применении схемы ФАС обусловлено именно продуктами метаболизма, то, не имея возможности уменьшить значимо уровень эндотоксинов, именно нейропротектор позволит снизить повреждающее действие на ЦНС. Это подтвердили и наши исследования. Между тем предложенное нами усиление инфузионной нагрузки необходимо, так как цитотоксический эффект проявляется не только на опухолевых клетках, но и всех органах и системах организма.

Анализ гематологической токсичности показал несколько меньшую частоту лейкопений в 1-й подгруппе (максимально 5-6 курсы ПТХ – 9,7%). Во 2-й подгруппе и группе сравнения эти показатели повышались до 1,33%. Количество случаев анемии за тот же период в 1-й подгруппе увеличилось с 3,2% до 6,4%, тромбоцитопении с 0% до 1,6%. Во 2-й эти показатели составляли соответственно 0-5,0% и 0-5,0%. Различия в группах были минимальные, что наиболее вероятно обусловлено соматической сохранностью женщин. Как и в группе сравнения у отдельных больных 1-й и 2-й подгрупп гематологическая токсичность, в частности лейкопения, тесно ассоциировалась с поражением слизистых оболочек полости рта.

Так, после проведения 1-го курса ПХТ стоматит не регистрировался ни у одной женщины. В дальнейшем, несмотря на обязательно проводимые мероприятия по профилактике стоматита (полоскания; щадящий, не травмирующий характер пищи и др.), рекомендуемые больным, как до

начала, так и в процессе лекарственной терапии эти нарушения возникали чаще. В 1-й подгруппе с максимальной частотой после 5-го курса (11,3), во 2-й подгруппе - после 6-го курса – 13,3%. Выраженных симптомов стоматита с болью, нарушением питания не наблюдались ни у одной женщины. Обычно эти признаки выявлялись активно, лишь при целенаправленном осмотре ротовой полости. Т.е. при адьювантом режиме лечения данный симптом не оказывал выраженного негативного влияния на самочувствие пациенток.

В минимальном числе случаев наблюдалось транзитное повышение уровня трансаминаз (1-я – 5,0%; 2-я – 6,7%; сравнения – 8,3%). Во всех случаях к моменту проведения очередного курса уровень трансаминаз восстанавливался. Других клинически значимых токсических, в том числе кардиотоксичных осложнений полихимиотерапии в исследуемой группе выявлено не было, что так же объяснимо жесткими критериями отбора больных.

В целом, можно было наблюдать более легкую переносимость женщинами основной группы исследования проводимой ПХТ, что находило свое отражение и в уровне физической активности. Если в группе сравнения нормальный уровень физической активности снижался максимально к 5-6 курсу лечения до 51,7%, то в аналогичный период в 1-й подгруппе это показатель не опускался достоверно ($P < 0,05$) ниже 85,5%, а во 2-й подгруппе – ниже 83,3%. Незначительное снижение уровня физической активности отмечали 12,9% больных 1-й и 16,7% - 2-й подгрупп. Эти данные указывают на минимальное снижение показателей качества жизни у этих женщин.

Повышение эффективности сопроводительной терапии способствовало более позитивной настроенности пациенток. По окончании лечения средние значения уровня депрессии по Зунгу в 1-й (31,6 балла) и 2-й (37,1 балла) подгруппах были значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (53,1 балла). Т.е. уровень качества жизни был значительно выше.

В целом, подводя итог, можно сделать вывод о том, что предложенные и клинически апробированные направления профилактической и коррекционной работы позволили получить более лучшие результаты. Это обосновывает целесообразность их внедрения в практическое здравоохранение.

ВЫВОДЫ:

1. У 96,7% больных раком молочной железы в период прохождения адьювантной полихимиотерапии (схема FAC) регистрируются явления системной токсичности, частота и тяжесть которых увеличиваются по мере прохождения курсов специальной лекарственной терапии.

Клинически преобладают астено-вегетативные (93,3%) и диспепсические (88,3%) нарушения, выраженность которых достоверно снижает ($P < 0,05$) уровень физической активности больных. Среди

гематологических осложнений доминирует лейкопения (до 13,3%); гепатотоксичных - транзиторное повышение уровня трансаминаз (8,3%).

2. Динамика ведущих клинических проявлений системной токсичности, определяющих самочувствие больных, в большинстве случаев (84,6%; $P < 0,05$) подчиняется принципам формирования патологической диспепсической детерминанты, с характерной утратой модальной специфичности стимула (на химиопрепарат) и одновременным прогрессированием предварительной диспепсии под воздействием ситуационно обусловленных, преимущественно психогенных факторов (красный цвет, обстановка).

Ведущими предрасполагающими факторами формирования диспепсической детерминанты являются отсутствие адекватной профилактики и контроля со стороны сопроводительной терапии возникающих диспепсических и астено-вегетативных нарушений ($P < 0,05$) в период первых трех курсов полихимиотерапии, а так же психологические установки женщин (95,0%) на высокую токсичность и трудную переносимость производных антрациклинового ряда.

3. Плохо контролируемый лекарственный и катаболический эндотоксикоз способствует формированию у многих женщин явлений хронической центральной нейротоксичности с признаками прогрессирующего органического поражения ЦНС (мнестические нарушения – 61,7%; церебрастения – 36,7%), более выраженного на фоне гипертонической болезни (11,7%), являющейся фактором риска.

4. С целью профилактики и коррекции этих нарушений программы сопроводительного лечения женщин, получающих адъювантную полихимиотерапию (схема FАС), должны проводиться с максимальным усилением антиэметогенной и детоксикационной терапии, а так же включать организационные элементы, ограничивающие негативные психогенные воздействия химиотерапии.

С целью профилактики и коррекции психоорганических и мнестических нарушений, на фоне полихимиотерапии, обосновано системное назначение нейропротекторных средств с первого курса специального лечения.

5. Комплексный подход в сопроводительной терапии, направленной на максимальный эметогенный и детоксикационный контроль, профилактику и коррекцию психогенных нарушений способствует предупреждению формирования патологической диспепсической детерминанты, а так же достоверному снижению ($P < 0,05$) частоты и тяжести ведущих клинических проявлений системной токсичности адъювантной полихимиотерапии, повышению качества жизни больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью снижения частоты диспепсических нарушений, профилактики формирования патологической диспепсической детерминанты больным раком молочной железы при проведении адьювантной полихимиотерапии по схеме FАC необходимы:

- максимальный эметогенный и детоксикационный контроль, начиная с первых суток введения препаратов, и продолжительностью не менее трех последующих дней;

- ограничение влияния внешних факторов риска на женщин в период проведения специального лечения (красный цвет, деонтологические позиции медицинского персонала, обстановка);

- включение в программу лечения даже минимальных психотерапевтических подходов для профилактики негативных психогенных воздействий, ассоциированных с процедурами лекарственной терапии, а так же направленных на коррекцию пищевого поведения в период лечения в онкологическом стационаре.

2. Для профилактики явлений центральной нейротоксичности, мнестических нарушений, возникающих вследствие лекарственного и кatabолического эндотоксикоза у этих женщин, целесообразно включать в состав сопроводительной терапии средства, обладающие нейропротекторным эффектом, в течение всего курса полихимиотерапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Солнцева, Ю.В. Астенические нарушения у онкологических больных в предоперационном периоде / Ю.В. Солнцева, А.Н. Лагутов // Тюменский медицинский журнал. – 2006. - № 4. – С. 46-47.

2. Солнцева, Ю.В. Астенические нарушения у больных злокачественными новообразованиями в период проведения специального лечения / Ю.В. Солнцева, А.Н. Лагутов // Академический журнал Западной Сибири. – 2007. -№ 3. –С.50-51.

3. Солнцева, Ю.В. Астенические расстройства у больных раком молочной железы после радикальной мастэктомии / Ю.В. Солнцева // Актуальные проблемы психиатрии, психотерапии и медицинской психологии. – Челябинск, 2008. – С. 183-184.

4. Солнцева, Ю.В. Астенические расстройства у больных раком молочной железы, получающих лучевое лечение / Ю.В. Солнцева, П.Б. Зотов // Академический журнал Западной Сибири. – 2008. - № 4. – С. 34-35.

5. Солнцева, Ю.В. Астенические нарушения у больных раком молочной железы, получающих специальное лечение / Ю.В. Солнцева, П.Б. Зотов, С.А. Ральченко, В.В. Гончар, Ю.П. Елишева // Тюменский медицинский журнал. – 2008. - № 3-4. – С. 101-102.

6. Зотов, П.Б. Болевая чувствительность у больных злокачественными новообразованиями / П.Б. Зотов, В.В. Гончар, С.А. Ральченко, Ю.В. Солнцева // Тюменский медицинский журнал. – 2008. - № 3-4. – С. 103.

7. Солнцева, Ю.В. Особенности клинических проявлений астенических нарушений у больных раком молочной железы / Ю.В. Солнцева // Клинические наблюдения интернов и ординаторов - Тюмень: «Печатник», 2009. – С.121-122.

8. Солнцева, Ю.В. Астенические расстройства у радикально оперированных больных раком молочной железы, перед планируемой адъювантной полихимиотерапией / Ю.В. Солнцева, П.Б. Зотов // **Медицинская наука и образование Урала**. – 2009. - № 2. – С.122-123.

9. Солнцева, Ю.В. Клинические проявления системной токсичности при химиотерапии больных раком молочной железы / Ю.В. Солнцева, П.Б. Зотов // Материалы заседания Тюменского областного общества психиатров. – Тюмень, «Вектор Бук», 2009. – С. 43-48.

10. Сияяков, А.Г. Некоторые клинические особенности астенических нарушений у больных раком молочной железы / А.Г. Сияяков, Ю.В. Солнцева, П.Б. Зотов // Проблемы современной онкологии. – Барнаул, 2009. – С. 269-271.

11. Солнцева, Ю.В. Астено-вегетативные расстройства у больных раком молочной железы / Ю.В. Солнцева // Тюменский медицинский журнал. – 2009. - № 3-4. – С. 103-104.

12. Зотов П.Б. Роль патологической эметогенной детерминанты в диспепсических расстройствах при адъювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы / П.Б. Зотов, А.Г. Сияяков, Ю.В. Солнцева, А.С. Ральченко // Тюменский медицинский журнал. – 2010. - № 2. – С. 72-75.

13. Солнцева Ю.В. Принципы коррекции системной токсичности больных раком молочной железы на фоне адъювантной полихимиотерапии (схема FАС) / Ю.В. Солнцева, Е.А. Самышина // **Креативная хирургия и онкология** -2011 - №3 С 61-64

14. Сияяков А.Г. Психоорганические нарушения на фоне адъювантной полихимиотерапии (схема FАС) у больных раком молочной железы /А.Г. Сияяков, П.Б.Зотов, Ю.В.Солнцева, Е.А. Самышина // **Креативная хирургия и онкология** – 2011 - №3 С 65-68