

ная причина, ограничивающая подведение к опухоли желудка достаточных доз, – тяжелые лучевые реакции, а облучение в условиях гипоксии приводит к защите здоровых тканей желудка, выраженность лучевых изменений в которых уменьшается в 2–3 раза [5, 12].

Наиболее часто ГРТ применялась нами при аденокарциномах прямой кишки (18 случаев – предоперационная ГРТ и 28 – самостоятельная ГРТ) и предстательной железы (41 случай), когда для получения терапевтического эффекта необходимы высокие поглощенные дозы. Так как оперативное вмешательство при раке предстательной железы ограничивалось резекцией предстательной железы или орхэктомией, или наложением эпицистостомы и не является радикальным, в данном случае не может идти речь о комбинированном лечении [8]. Во всех наблюдениях при СОД свыше 70 Гр, все пациенты перенесли ГРТ удовлетворительно, что связано не только с фактором противолучевой защиты, но и, вероятно, с повышением неспецифической резистентности организма вследствие ежедневной гипоксической стимуляции во время сеансов ЛТ [10].

Таким образом, собственные клинические наблюдения полностью подтвердили имеющиеся литературные данные и высокую эффективность ГРТ по сравнению с ЛТ ЗНО. Использование радиозащитных свойств ГГС эффективно как с целью уменьшения лучевых реакций, так и при лечении радиорезистентных опухолей.

### Литература

1. Аралбаев Р.Т., Барканов А.И. Непосредственные и отдаленные результаты гипоксирадитерапии злокачественных опухолей // Медицинская физика. Новые технологии в радиационной онкологии. – Обнинск. – 1997. – С. 51–52.
2. Барканов А.И., Голдобенко Г.В., Аралбаев Р.П., Ляхова Л.А. Гипоксирадитерапия злокачественных опухолей: опыт и перспективы развития // Вопр. онкологии. – 1997. – Т. 43. – С. 492–496.
3. Барканов А.И., Голдобенко Г.В., Сарфудин М.А. Гипокситерапия злокачественных опухолей // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Доклады Академии проблем гипоксии РФ. – М.: ПАИМС, 1997. – С. 42–50.
4. Барканов А.И., Морозов В.С., Щебетенко Ю.Е. и др. Проведение гипоксирадитерапии злокачественных опухолей с учетом атмосферного давления // Мед. радиология. – 1991. – Т. 36. – № 5. – С. 13–14.

5. Барканов А.И. // Мед. радиология. – 1991. – Т. 36. – № 9.

6. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю. // Мед. радиология. – 1991. – Т. 36. – №1. – С. 54–56.

7. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. Современные проблемы радиационной онкологии // Вопр. онкологии. – 1997. – Т. 43. – С. 481–487.

8. Дарьялова С.Л. Основы лучевой терапии в онкологии // Рос. онкол. журн. – 1999, № 5. – С. 51–56.

9. Мардынский Ю.С., Андреев В.Г., Сысоев А.С. Дистанционная лучевая терапия рака гортани с использованием газовой гипоксической смеси (ГГС-10) // Мед. радиология. – 1985. – Т. 30. – № 8. – С. 11–15.

10. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Защита организма человека от действия ионизирующей радиации в условиях нормобарической гипоксии // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Доклады Академии проблем гипоксии РФ. – М.: ПАИМС, 1997. – С. 256–287.

11. Ткачев С.И., Барканов А.И., Вайнсон А.А. Использование радиопротекторов в лучевой терапии онкологических больных // Мат-лы V ежегодной российской онкологической конференции. – М., 2001. – С. 128–129.

12. Хворостенко М.И. Лучевая терапия рака желудка в условиях «жесткой» экзогенной гипоксии (8% O<sub>2</sub>) // Мед. радиология. – 1989. – Т. 34. – № 9. – С. 32–37.

## ВЛИЯНИЕ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИ- ТЕРАПИИ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

**Маслов В.А., Бесова Н.С., Лапшин В.П.**

Клиническая больница № 6 Федерального Управления  
«Медбиоэкстрем» при Минздраве РФ, г. Москва.

Одним из важнейших вопросов современной онкологии до настоящего времени остается разработка средств и методов профилактики осложнений при применения химиотерапевтических препаратов.

В 1975 г. в работах Бурлаковой Е.Б. и соавт. было показано, что препараты, применяемые в химиотерапии (ХТ) – цитостатики, алки-

лирующие агенты, антиметаболиты, гормоны и др. при введении в организм вызывают резкое снижение антиоксидительной активности (АОА) липидов печени. При этом процесс снижения АОА прямо пропорционален дозе введенного препарата. Другими словами, химиотерапия (так же как и радиотерапия), является мощным фактором инициации реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) в организме больных, которым проводятся подобные процедуры (Пахомов В.И., 2001). Введение, с целью повышения АОА экзогенных антиоксидантов (вит. Е и ему подобных), не приводит к положительным результатам. В эксперименте животные, которым вводили подобные вещества, погибали быстрее контрольной группы, так как экзогенные антиоксиданты блокируют собственную систему эндогенных антиоксидантов, приводя к срыву антиоксидительной защиты (Бурлакова Е.Б., 1975).

Достаточно высокое количество осложнений при применении химиотерапии связано в основном с нарушением баланса в системе ПОЛ-АОА (Пахомов В.И., 1995), при этом ХТ в гораздо большей степени поражает здоровые ткани, а не саму опухоль (Пахомов В.И., 2001). А сложные процессы, происходящие в самой опухоли на различных этапах ее развития (одновременная активация пролиферативных и деструктивных процессов в различных частях опухоли), приводит к одновременной активации процессов и ПОЛ, и АОА. Это ставит перед исследователями сложнейшую задачу поиска методов лечения или препаратов, которые смогли бы одновременно нормализовать оба этих процесса.

Одним из перспективных методов ликвидации осложнений при применении ХТ является метод нормобарического гипоксического воздействия на организм пациента (Стрелков Р.Б., и соавт., 1975–2001). Способствуя повышению неспецифической резистентности организма, метод оказывает стабилизирующее действие на процессы ПОЛ-АОА (Маслов В.А., 2003).

Повышенный интерес к изучению свободнорадикальных процессов, протекающих при онкологических заболеваниях и в частности – при применении ХТ, остается до сих пор (Jensen E.W., 1950; Горди Ф., 1960; Нейфах Е.А., 1963; Дарьялова С.Л., 1983; Пахомов В.И., 1995, 2001). Часть авторов (Коган А.Х., 1983; Пахомов В.И., 2001) считает, что решение вопроса стабилизации систе-

мы ПОЛ-АОА поможет, в свою очередь, решить некоторые вопросы онкологии, к ним в частности относится и ликвидация осложнений при ХТ.

В связи с вышеизложенным нами была предпринята попытка по изучению влияния прерывистой нормобарической гипоксии (ПНГ) на систему ПОЛ-АОА при проведении ХТ. Для этой цели было исследовано содержание пентана в выдыхаемом воздухе, который наряду с этаном, служит достоверным показателем интенсивности процессов ПОЛ-АОА (Шилов В.Н., Сергиенко В.И., 1998; Фокин В.Ф., Понаморев Н.В., 2001; Маслов В.А. и соавт., 2003; Ундас Р., 1975; Jenson E.W., 1950; Rodkey F.L., 1974), являясь продуктом распада гидроперекисей липидов (Cohen G.D. et al., 1982; Kivits G.A.A., 1981).

## МЕТОДОЛОГИЯ

Концентрацию пентана определяли газохроматографическим методом.

Газохроматографические исследования проводили на газовом хроматографе «Crom-5» (Чехия) специалисты лаборатории газохроматографических методов исследования Института атомной энергии им. И.В. Курчатова (Москва). Анализ проводился одним и тем же инженером-лаборантом. Забор проб осуществляли до сеанса и через 20–25 мин после окончания сеанса ПНГ. Проводилась автоматическая компьютерная обработка полученных результатов.

Слепым методом было обследовано 33 пациента с диагнозом «Диссеминированный рак молочной железы, состояние после операции», которые были разделены на три группы.

В первой группе (12 человек) курс ПНГ проводился с момента первого введения цитостатиков. Во второй группе (11 человек) курс ПНГ начинали за 8 дней до начала ХТ. В контрольной группе (10 пациентов) курс ПНГ не проводился. Возраст пациентов составил: первая группа –  $47,4 \pm 3,8$ ; вторая группа –  $52,4 \pm 5,1$ ; третья группа –  $51,3 \pm 4,3$  лет.

Пациентам трех групп (двух основных и одной контрольной), были назначены идентичные схемы лечения, в которые входили химиотерапевтические препараты и препараты дезинтоксикационной терапии. Курс ХТ проводился в течение двух недель, после чего следовал трехнедельный перерыв. Двухнедельный курс ХТ

включал в себя: циклофосфан 400 мг в/м через день (до достижения 2,8 г), метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день лечения; 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день лечения. Кроме того, в курс лечения были включены гемодез, реополиглюкин, 5% р-р глюкозы, аскорбиновая кислота. Ежедневный объем вводимой жидкости составлял до 2,5 литров.

Лечение (курс ПНГ) проводилось на гипоксикаторе по методике, разработанной Р.Б. Стрелковым и соавторами (1975–2001).

В первой группе сеансы ПНГ проводили дважды в день: до введения химиотерапевтического препарата и через 20–25 мин после его введения. В таком режиме ПНГ проводилась на протяжении 14 дней, независимо от того, вводился ли в этот день химиопрепарат или нет. Ежедневно в одно и то же время проводилось исследование уровня пентана в выдыхаемом воздухе и оценка состояния пациента.

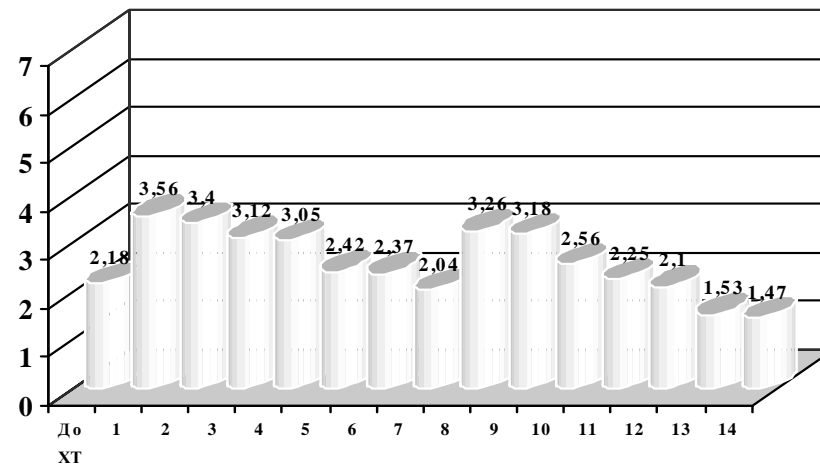
Во второй группе – сеансы ПНГ начали проводить за 7–8 дней до начала химиотерапии, дважды в день. В дальнейшем сеансы в данной группе больных проводили на протяжении 14 дней как в дни введения химиопрепаратов, так и в остальные дни. Ежедневно, как и в первой группе, в одно и то же время проводили исследование уровня пентана в выдыхаемом воздухе и оценку состояния пациента.

В контрольной группе сеансы ПНГ не проводили. Осуществляли лишь мониторинг содержания пентана в выдыхаемом воздухе после введения препаратов по методике, указанной выше, и оценку состояния пациента.

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики Стьюдента и Фишера. Вычисляли среднюю арифметическую величину и ее стандартную ошибку ( $M \pm m$ ), показатель достоверности средних величин ( $P$ ). Достоверным считался результат при  $P \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование содержания пентана в выдыхаемом воздухе пациентов первой группы (ПНГ – с момента начала проведения химиотерапии) представлены на графике (рис. 1). По оси абсцисс – дни лечения, по оси ординат – содержание пентана (ppm).



**Рис 1.** Содержание пентана в выдыхаемом воздухе в 1 группе. Курс ПНГ применялся с начала проведения ХТ

На графике представлено изменение концентрации пентана в выдыхаемом воздухе до начала лечения и на протяжении курса ХТ, на фоне которого применяли курс ПНГ. На фоне лечения было зафиксировано повышение концентрации пентана в 1-й день ХТ (с  $2,18 \pm 0,08$  ppm, перед началом проведения ХТ, до  $3,56 \pm 0,06$  ppm ( $P < 0,01$ )). В дальнейшем на фоне ПНГ наблюдалось снижение пентана с  $3,56 \pm 0,06$  ppm, в 1-й день до  $2,04 \pm 0,09$  ppm ( $P < 0,01$ ) – к 7 дню. После повторного введения химиопрепаратов на 8-й день лечения уровень пентана повысился и достиг  $3,26 \pm 0,1$  ppm ( $P < 0,01$ ), такое изменение свободнорадикальной активности было прогнозируемо. Несмотря на повышение пентана к 8 сеансу, он все-таки не достиг величины первого дня применения химиопрепаратов. Далее, начиная с 9 дня и до 14 дня лечения, наблюдалось снижение уровня пентана в выдыхаемом воздухе до  $1,47 \pm 0,04$  ppm ( $P < 0,01$ ). Это говорит о снижении свободнорадикальной активности, активации антиоксидантной системы, что в конечном итоге приводит к стабилизации биомембран клеток. Кроме того, снижение уровня пентана служит благоприятным признаком снижения токсического воздействия ХТ-препаратов на метаболические процессы, происходящие

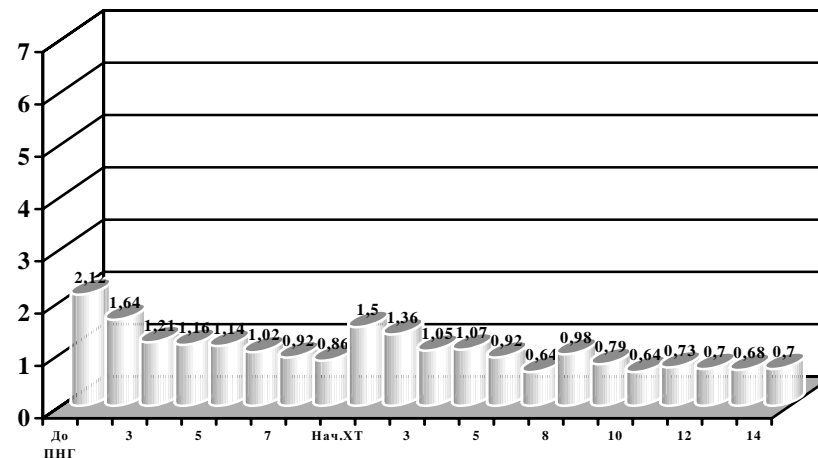
в организме пациентов. Одновременно с этим было отмечено положительное изменение состояния пациентов, которое выразилось в нормализации сна, отсутствии рвоты, которая сменилась неинтенсивной тошнотой. Аппетит пациентов сохранился полностью, самочувствие на протяжении курса ХТ расценивалось как относительно удовлетворительное. Пациенты много времени проводили в пеших прогулках.

На следующем графике (рис. 2) представлено изменение концентрации пентана в выдыхаемом воздухе у пациентов второй группы, в которой курс ПНГ начинали проводить за 7–8 дней до начала ХТ и продолжали проводить в течение последующих 14 дней лечения. В этой группе исходный уровень пентана составил  $2,12 \pm 0,06$  ppm, что практически соответствует показателю в первой группе –  $2,18 \pm 0,08$  ppm ( $P < 0,05$ ).

Данный график можно разделить на две части. Первая часть – проведение ПНГ без применения ХТ, вторая – на фоне применения химиотерапевтических препаратов. В первой части графика зафиксировано снижение уровня перекисного окисления липидов с первого по восьмой сеанс ПНГ, с  $2,12 \pm 0,06$  ppm до  $0,86 \pm 0,04$  ppm ( $P < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о снижении свободнорадикальной активности благодаря выработке эндогенных антиоксидантов и повышению антиоксидантной защиты.

После первого введения цитостатиков, как видно на графике, уровень свободнорадикальной активности возрос практически вдвое – до  $1,5 \pm 0,06$  ppm ( $P < 0,02$ ), но не превысил исходных величин, как это было зафиксировано в 1 группе.

В дальнейшем четко прослеживается тенденция к снижению свободнорадикальной активности. Концентрация пентана в выдыхаемом воздухе снижается к 7 сеансу ПНГ до уровня  $0,64 \pm 0,03$  ppm ( $P < 0,05$ ). На восьмой день лечения (повторное введение метотрексата и 5-фторурацила), уровень пентана вновь возрос и составил  $0,98 \pm 0,026$  ppm ( $P < 0,01$ ). Рост пентана на восьмой день лечения был несравнимо менее значителен, чем в 1-й группе пациентов. По нашему мнению, это связано с проведением перед началом ХТ превентивного курса ПНГ. Снижению содержания пентана в выдыхаемом воздухе соответствовали изменения состояния самих пациентов. В данной группе на протяжении всего курса лечения у пациен-

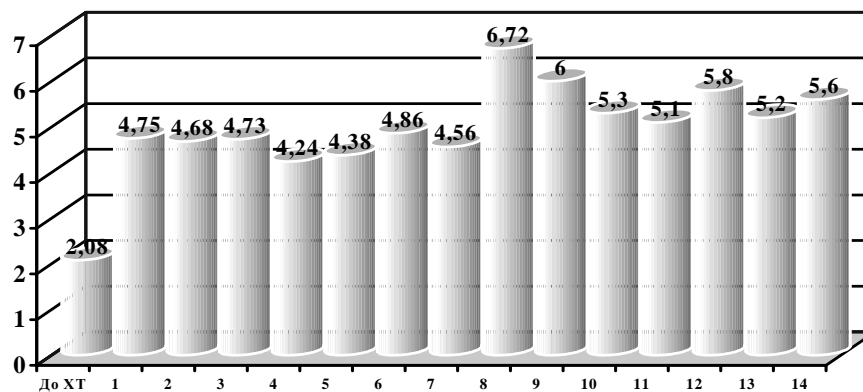


**Рис 2.** Содержание пентана в выдыхаемом воздухе во 2 группе. Курс ПНГ до начала ХТ и на фоне проведения ХТ

тов отсутствовала тошнота, был нормальный сон и аппетит. Субъективно свое состояние пациенты расценивали как хорошее. Ограничения физической активности отсутствовали.

На третьем графике (рис. 3) представлены изменения пентана у пациентов контрольной группы. В данной группе курс ПНГ не проводился.

На данном графике представлены изменения перекисного окисления липидов у пациентов контрольной группы (ПНГ не применялась). Исходный уровень пентана составил  $2,08 \pm 0,06$  ppm, что сравнимо с уровнем пентана в 1-й и 2-й группах. Начало применения химиотерапевтических препаратов вызвало резкую активацию свободнорадикальной активности (уровень пентана возрос с  $2,08 \pm 0,06$  ppm до  $4,75 \pm 0,12$  ppm,  $P < 0,01$ ). Дальнейшее проведение химиотерапевтического лечения сопровождалось ещё более значительным повышением уровня свободнорадикальной активности. К 8 дню лечения (повторному введению метотрексата и 5-фторурацила) он составил  $6,72 \pm 0,23$  ppm. Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени активации перекисного окисления



**Рис 3.** Содержание пентана в выдыхаемом воздухе в контрольной группе. Курс ПНГ не проводился

липидов химиотерапевтическими препаратами, которое сопровождается истощением механизмов адаптации, дестабилизацией метаболизма и угнетением выработки эндогенных антиоксидантов.

### ВЫВОДЫ

На основании полученных результатов, можно сделать следующие выводы:

1. Газохроматографический метод исследования свободнорадикальных процессов является высокоточным и информативным. Он может применяться для мониторинга изменения состояния системы ПОЛ-АОА во время проведения ХТ.

2. Введение химиотерапевтических препаратов вызывает активацию свободнорадикального окисления, в частности повышение уровня перекисного окисления липидов биологических мембран клеток.

3. Применение ПНГ на фоне проведения ХТ подавляет перекисное окисление липидов путем стимуляции выработки эндогенных антиоксидантов, что в конечном итоге приводит к стабилизации клеточных мембран. Клинически это сопровождается снижением осложнений от применения химиотерапевтических препаратов.

4. Превентивное применение ПНГ при планируемом химиотерапевтическом лечении позволяет заблаговременно снизить уро-

вень свободнорадикальной активности, стабилизировать состояние биологических мембран, повысить АОА, восстановить адаптационные механизмы регуляции и тем самым «подготовить» пациента к предстоящей ХТ.

5. Превентивное применение ПНГ приводит к более значительному снижению уровня ПОЛ на фоне ХТ, чем применение данного метода с момента начала ХТ. Это сопровождается не только более высокой активизацией АОА в процессе лечения, но и более выраженными положительными клиническими результатами, проявляющимися в снижении осложнений от применения ХТ.

### Литература

1. Бурлакова Е.Б., Алексеенко А.В., Молочкина Е.М., Пальмина Н.П., Храпова Н.Г. Биоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. – М.: Наука, 1975. – С. 90–171.
2. Горди Ф. В сборнике «Теория информация в биологии». – М.: ИЛ, 1960. – С. 234.
3. Дарьялова С.Л., Киселева Е.С., Волкова М.А., Кузнецова И.П., Фалалева Е.П. и соавт. Опыт применения лучевой терапии в условиях гипербарической оксигенации у больных злокачественными опухолями // В кн.: «Гипербарическая медицина». – Матер. VII Международного конгресса. М.: Наука, 1983. – Т. 1. – С. 88–91.
4. Маслов В.А. Новые возможности применения нормобарической гипоксии в медицине // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «35 лет ГБО: итоги, проблемы, перспективы». – М., 2003. – С. 7–8.
5. Маслов В.А., Муратов В.С., Климецкий А.В.. Применение нормобарической гипоксии в практике отделений гипербарической оксигенации // Тезисы доклада на Пятой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных». – СПб., 2003.
6. Нейфах Е.А. Труды VIII Международного противоракового конгресса. – М.: Медгиз, 1963. – С. 141.
7. Пахомов В.И. Практические и потенциальные возможности гипербарической оксигенации. – М.: Наука. – РАН, 1995. – С. 126.
8. Пахомов В.И. Гипербарическая оксигенация и проблемы онкологии // Гипербарическая физиология и медицина. – 2002, № 2. – С. 3–7.

9. Прилипко Л.Л. Роль процессов перекисного окисления липидов в повреждении мембранных структур мозга при стрессе и гипероксии: Автореф. канд. биол. наук. – М., 1983. – 45 с.
10. Прилипко Л.Л., Орлов О.Н., Каган В.Е. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1983, № 10. – С. 24.
11. Стрелков Р.Б. Способ снижения побочного действия ионизирующей радиации на организм пациента при дистанционной лучевой терапии. – М.: Минздрав СССР, 1975.
12. Стрелков Р.Б. Нормобарическая гипокситерапия: Методические рекомендации Минздрава РФ (изд. 3-е). – М., 2001, – 16 с.
13. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. – Екатеринбург, Уральский рабочий, 2001. – С. 17–19.
14. Ундас Р. Основы космической биологии и медицины. – М., 1975. – Т. 2., Кн. 1. – С. 74–104.
15. Фокин В.Ф., Понаморева Н.В. Интенсивность церебрального энергетического обмена; возможности его оценки электрофизиологическим методом // Вестник РАМН. – 2001, № 8. – С. 38–43.
16. Шилов В.Н., Сергиенко В.И. Новые подходы к изучению патогенеза и лечения псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998, № 3.
17. Cohen G.D. et al. J. analyt. chem., 1982, Bd.311. – P. 345.
18. Jensen E.W. Abstracts of the Fifth Conference on Biological Antioxidants Transaction. 1950, – 4, – P. 159.
19. Kivits G.A.A., Ganduli-Swarttow M.A.C., Christ J.1981. Biochem. biophys. acta, 1981. – V. 665. – P. 559–570.
20. Rodkey F.L. et al. Aerospace med., 1974. – V. 45, № 4. – P. 397–399.

## **ПРЕРЫВИСТАЯ НОРМОБАРИЧЕСКАЯ ГИПОКСИТЕРАПИЯ В ПРЕДОПЕРАЦИОН- НОЙ ПОДГОТОВКЕ БОЛЬНЫХ**

**Нудельман Л.М.**

НИЛ НТО «Био-Нова», г. Москва

Известно, что оперативное вмешательство является одним из серьезных стрессорных факторов в клинической практике. Во всем мире уделяется большое внимание этой проблеме. Хирургический стресс представляет собой сложный комплекс неспецифических от-

ветных реакций организма. Его можно разделить во временном отношении на следующие этапы: предоперационный, введение в наркоз, операционный, ближайший и отдаленный послеоперационный этапы [15]. Следует также учитывать, что большинство оперируемых онкологических больных (60–80%) имеют многочисленную сопутствующую патологию, в частности, сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем (ИБС, гипертоническая болезнь, хронические неспецифические заболевания легких, сахарный диабет, патология почек). Вместе с тем в общей группе до 50% оперируемых составляют больные пожилого (старше 60 лет), из них около 10% – старческого возраста (более 70 лет) [11].

В онкологической клинике высокий риск оперативного вмешательства требует тщательного исследования функционального состояния жизненно важных органов и систем и проведения соответствующих методов коррекции. В частности представляется актуальной задачей исследование функции внешнего дыхания в предоперационный период для выявления пациентов с повышенным риском развития осложнений и летальности в раннем послеоперационном периоде, выявления больных, которые будут нуждаться в длительной искусственной вентиляции легких в раннем послеоперационном периоде, оценке положительного эффекта комплекса предоперационной подготовки.

Прогнозировать развитие дыхательных расстройств во время и после операции возможно путем анализа спирографических показателей.

Дифференциация типов вентиляционной недостаточности при различных сопутствующих хронических заболеваниях легких дает возможность выработать варианты индивидуальной комплексной терапии. Одним из таких показателей является FEV1 (ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду), существенно снижающийся при обструктивном заболевании [8].

Между данными функциональных методов исследования внешнего дыхания и развитием послеоперационных осложнений существует определенная зависимость. Так, например, при нормальной функции внешнего дыхания у больных раком пищевода серьезные послеоперационные легочные осложнения развиваются в 45% случаев, а при максимальной вентиляции легких (предел вен-