

Гершанович М. Л., Пайкин М. Д.

Симптоматическое лечение при злокачественных новообразованиях.— 2-е изд.—М.: Медицина, 1986, 288 с.

В книге описана система симптоматической терапии больных с распространенными формами злокачественных новообразований при невозможности проведения или исчерпанных возможностях специального противоопухолевого лечения. По сравнению с предыдущим изданием (1980) расширены разделы, посвященные симптоматическому лечению при болевом и компрессионных синдромах, специфических выпотах в серозные полости, введена специальная глава о психоэмоциональных расстройствах и способах их коррекции, представлены сведения об использовании лучевой терапии, цитостатиков и гормонов.

Книга рассчитана на онкологов, терапевтов, хирургов.

© Издательство «Медицина», Москва, 1980 Издательство «Медицина», Москва, 1986 с изменениями

Глава I	МЕСТО СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
Глава II	ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ
Глава III	ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ
Глава IV	СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАХЕКСИИ И ДРУГИХ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ
Глава V	СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСПЕПСИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
Глава VI	ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫХ И ДИССЕМНИРОВАННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ
Глава VII	СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НЕКОТОРЫХ ЧАСТНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ РАСПРОСТРАНЕННОГО ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА
Глава VIII	ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ДАЛЕКО ЗАШЕДШИХ СТАДИЯХ
Глава IX.	ТЕРАПИЯ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Первое издание книги, выпущенной под названием «Симптоматическое лечение больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях», нашло своего читателя среди онкологов, терапевтов, хирургов и врачей других специальностей, повседневно сталкивающихся с опухолевыми заболеваниями.

Книга, по мнению читателей, явилась полезным практическим руководством по весьма сложным вопросам оказания лечебной помощи значительным контингентам больных с распространенными формами злокачественных новообразований (т. н. IV клинической группы) и полностью разошлась. Это обстоятельство, отнюдь не снижающаяся актуальность проблемы, которой была посвящена книга, а также появление новых средств и методов симптоматического лечения при злокачественных новообразованиях определили целесообразность ее переиздания с дополнениями и переработкой ряда глав.

В настоящее издание впервые включены разделы о психоэмоциональных нарушениях при распространенном опухолевом процессе и способах их коррекции. Широкое отражение получили вопросы применения цитостатиков и гормональных препаратов в неотложных ситуациях, возникающих в онкологической практике — метастазах опухолей в головной мозг, компрессионных (медиастинальном и спинальном) синдромах. Специально представлены различные варианты паллиативного химиогормонального лечения, занимающего все большее место в коррекции патологических синдромов у больных, формально подлежащих одной лишь симптоматической терапии.

Главы, сохранившие в основном прежние названия, существенно дополнены новыми сведениями о патогенетических механизмах и возможностях лечения болевого, диспепсического синдрома, «раковой» лихорадки, кахексии и других обменных нарушений. Особое внимание уделено в настоящем издании деонтологический подходам к симптоматической терапии, в том числе и в терминальной фазе опухолевого процесса. Введена подробная предметная рубрикация внутри глав и даны там, где это нужно, синонимы рекомендуемых для применения лекарственных препаратов по международной номенклатуре, что облегчает пользование книгой.

В связи с дополнением и переработкой возникла необходимость изменить название книги — не только на более емкое, но по существу лучше отражающее ее основное содержание, ибо рекомендуемые методы симптоматической терапии могут быть вполне применимы в различных случаях у других больных злокачественными новообразованиями, кроме IV клинической группы.

Все перечисленное позволяет авторам выразить надежду, что настоящее издание в первую очередь будет способствовать решению важной для практического здравоохранения и гуманной задачи повышения «качества» и продления жизни онкологических больных, подлежащих только симптоматической терапии.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

Симптоматическая терапия является необходимым компонентом комплексного лечения онкологических больных на всех этапах, а в определенных случаях приобретает самостоятельное значение.

Несмотря на успехи в лечении злокачественных новообразований, в том числе местно распространенных и генерализованных форм, вопросы симптоматической терапии остаются весьма актуальными, что подчеркнуто, в частности, в решениях состоявшегося в 1979 г. III Всесоюзного съезда онкологов. Весьма значительны контингенты больных, у которых противоопухолевое лечение рано или поздно становится неосуществимым, тогда как возможности коррекции тяжелых нарушений, развивающихся вследствие прогрессирования опухолевого процесса, ограничены и недостаточно изучены. Литература, посвященная симптоматической терапии онкологических больных, скудна и касается исключительно частных вопросов этой сложной проблемы.

В данной книге обобщены сведения по симптоматической терапии наиболее серьезных и часто наблюдающихся синдромов, таких, как боль, кахексия, нарушения обмена, диспепсические расстройства, инфекционные осложнения и некоторые другие патологические процессы, сопутствующие распространенным опухолям.

Полиэтиологичность каждого симптомокомплекса (непосредственные проявления роста опухоли, паранеопластические процессы, неспецифические осложнения, последствия ранее проведенной противоопухолевой терапии, сопутствующие и интеркуррентные заболевания) потребовала освещения патогенетических механизмов и элементов дифференциальной диагностики тех или иных симптомов. Это тем более важно, что принцип симптоматической терапии не исключает в известном смысле этиологического подхода. Наибольшее внимание авторы стремились уделить современным возможностям фармакотерапии на базе анализа многолетнего клинического опыта ордена Трудового Красного Знамени Научно-исследовательского института онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения СССР (далее — Институт онкологии).

Книга предназначена для терапевтов, хирургов, онкологов и других специалистов, которые в повседневной практике часто встречаются с больными, страдающими злокачественными опухолями в далеко зашедших стадиях.

Авторы заранее благодарят за неизбежные с их точки зрения критические замечания и пожелания читателей по поводу первой попытки создания системы симптоматической терапии онкологических больных.

Глава I

МЕСТО СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Онкологическая практика дает основание разделить методы оказания лечебной помощи больным злокачественными новообразованиями на *радикальные, паллиативные и симптоматические*. Основной задачей врача является в первую очередь изыскание возможностей радикального лечения путем ликвидации опухоли, ее клинически определяемых и субклинических очагов с перспективой стойкого излечения. Чаще всего это достигается с помощью хирургических вмешательств. Такие возможности дает и лучевая терапия при некоторых формах злокачественных опухолей кожи, гортани, раке шейки матки, лимфогранулематозе I—II стадии и других опухолях. Использование цитостатиков или комбинированная химиолучевая терапия позволяют добиться значительной частоты полных ремиссий с практическим излечением у многих больных лимфогранулематозом III—IV стадий, острым лимфобластным лейкозом, лимфомой Беркитта, трофобластической болезнью, семиномой, продления жизни при солидных новообразованиях некоторых других локализаций.

Паллиативные методы предусматривают мероприятия, направленные на уменьшение массы опухоли (числа опухолевых клеток в организме) или задержку темпа ее роста. К ним относятся отдельные операции, в частности резекция желудка, пораженного опухолью, при наличии метастазов в печени, что иногда увеличивает продолжительность жизни и период относительно удовлетворительного состояния больного, и варианты лучевого лечения в случае распространенного опухолевого процесса.

Паллиативными мерами по сути следует считать гормоно-иммунотерапию, а также хирургические вмешательства, предусматривающие опосредованный противоопухолевый эффект. Наиболее распространены такие операции на эндокринных органах, создающие дефицит эндогенных гормонов — стимуляторов роста гормонозависимых опухолей (овариэктомия при распространенном раке молочной железы, орхиэктомия при раке предстательной железы и др.).

Паллиативное лечение в основном подразумевает получение сугубо временных противоопухолевых эффектов. Раньше или позже, когда они исчерпаны, единственно возможным способом оказания "помощи больному являются симптоматические мероприятия. Более того, сам факт существования радикальных методов лечения злокачественных опухолей не должен снижать степень постоянной готовности к использованию симптоматической терапии. До сих пор большинство больных злокачественными новообразованиями, леченных как паллиативно, так и радикально, погибает от распространения процесса и в определенный период их подвергают исключительно симптоматической терапии. Действительно 5- и 10-летняя выживаемость больных опухолями висцеральных локализаций еще достаточно низка. Так, при раке желудка 5 лет и более состоят на учете (из числа зарегистрированных на конец года) всего 32,4%, пищевода — 6,9%, легкого — 10,6%, прямой кишки — 24,1%, мочевого пузыря и других органов мочеполовой системы — 28,5%, молочной железы — 43,7%, шейки матки — 57,7% больных [Чаклин А. В., Глебова М. И., Бармина Н. М., 1976].

Важность проблемы широкого внедрения в онкологическую практику рациональных методов симптоматической терапии наглядно иллюстрируют данные о количестве больных злокачественными новообразованиями так называемой IV клинической группы, в которую входят не подлежащие радикальному лечению по степени распространения процесса: а) впервые приняты на учет и б) леченные ранее, но с возникшими в период наблюдения рецидивами и (или) метастазами. Несмотря на прогресс ранней диагностики, отставание темпов роста смертности от темпа нарастания заболеваемости, с 1970 по 1979 г. показатель удельного веса больных IV клинической группы среди контингентов с впервые установленным диагнозом по РСФСР не претерпел больших изменений и колебался в пределах 20% [Петерсон Б. Е., 1981]. Материалы, опубликованные Н. П. Напалковым с соавт. (1982), свидетельствуют, что число умерших, проживших менее года после установления диагноза злокачественного новообразования, т. е. принципиально подлежавших симптоматической терапии в течение указанного периода, составило по СССР в 1980 г. 35,2% от всех первично взятых на учет с колебаниями по республикам от 24,1 до 49,9%. Для новообразований отдельных наиболее распространенных локализаций, протекающих в терминальной фазе заболевания с наиболее тяжелой симптоматикой, эти показатели еще более впечатляющи: при раке желудка — 53,9%, трахеи, бронхов и легкого — 52,2%, опухолях лимфатической и кроветворной тканей — 40,3%. Таким образом, совершенно справедливо считать, что только среди первично выявляемых ежегодно больных злокачественными новообразованиями примерно 1/3, несмотря на то, что части из них проводится специальное лечение, живет не более этого периода и соответственно на том или ином этапе может нуждаться в коррекции проявлений распространенного опухолевого процесса [Билетов Б. В., 1983]. Для того чтобы представить масштабы этой задачи, достаточно упомянуть, что количество больных злокачественными опухолями, впервые взятых на учет в 1980 г., по СССР составило 544 171 человек, из них раком желудка — 97 738, бронхов и легкого — 97 738, опухолями лимфатической и кроветворной ткани — 23 631 человек. К ним, естественно, надо добавить больных с генерализацией процесса среди накопленных контингентов, которые были зарегистрированы к 1980 г. в количестве 2 225 764 человек, и в том числе по раку желудка — 161 396 человек, "трахеи, бронхов и легких — 83 243 человека [Напалков Н. П. и др., 1982].

Как можно установить, основную часть состоящих на учете в онкологической сети и умирающих от злокачественных новообразований составляют больные с опухолями желудочно-кишечного тракта, легких, молочной железы, лимфатической и кроветворной системы. Независимо от того, проводились ли ранее этим больным различные виды противоопухолевой терапии, они должны получать, главным образом в последний период жизни активное симптоматическое лечение, в которое включаются понятия биологической и психологической адаптации к своему состоянию [Петерсон Б. Е., 1981].

Хотя нужды онкологической практики в использовании симптоматической терапии становятся все яснее, определение ее сущности и «правовое» положение в клинической медицине далеко не так безусловны.

Успехи этиологического и патогенетического лечения различных заболеваний закономерно отодвинули на второе место практику и главным образом саму идею симптоматической терапии. На фоне весьма впечатляющих эффектов специфических средств неудачи или скромные результаты симптоматического лечения допустимо было объяснять порочностью его основной концепции, возникшей под влиянием достижений физиологии и патологии [Лазарев Н. В., 1947]. Надежды на «исправление» с помощью фармакологических агентов отдельных отклонений в функциях для восстановления нарушенного равновесия явно не оправдались. В самом деле оценка характера функциональных нарушений и их взаимосвязи в каждом случае при разнообразии существующих форм заболеваний слишком сложна для того чтобы построить на базе корригирования симптомов и синдромов рациональную лечебную тактику. В принципе справедливо мнение о том, что попытка вмешательства в частные проявления патологического процесса одинаково легко может помочь или повредить больному.

Подобный методологический подход, вероятно, правомочен с точки зрения общей оценки путей развития современной фармакотерапии, но не может быть механически перенесен на ситуации, складывающиеся в онкологической клинике. Онкологическая практика является как раз той областью клинической медицины, где вспомогательная роль симптоматической терапии при условии знания сопровождающих опухолевый процесс синдромов проступает совершенно четко и не оставляет места для неопределенных формулировок ее задач.

Применительно к больным злокачественными опухолями симптоматическая терапия имеет собственную направленность и не должна объединяться с понятием «паллиативное лечение», как это иногда допускается для других видов патологии [Карасик В. М., 1961, 1965]. *Содержание термина «симптоматическая терапия» в системе лечения онкологических больных вполне однозначно и предполагает в отличие от радикальных и паллиативных методов не прямое или косвенное воздействие на опухолевый процесс, а лишь устранение наиболее тягостных проявлений (симптомов) заболевания, связанных с новообразованием и нередко — осложнениями специфической терапии.*

При попытках более точно определить различия между симптоматической и паллиативной терапией остается спорным вопрос, как расценивать оперативные вмешательства, не предусматривающие прямого или косвенного воздействия на опухоль и проводимые при распространенных технически неудаляемых новообразованиях по жизненным показаниям (при стенозировании полых органов пищеварительного тракта, дыхательных и мочевыводящих путей, сдавлении магистральных сосудов и нервных стволов, кровотечениях). Операции обычно заключаются в наложении обходных анастомозов, наружных свищей, перевязке крупных сосудов. Те же цели преследуют блокады и нейрохирургические операции для прерывания болей, не купируемых лекарственными средствами, а также эвакуация специфических выпотов в серозных полостях и некоторые другие воздействия.

Комитет экспертов ВОЗ по лечению рака в 1967 г. эти лечебные мероприятия определил как паллиативные. Представляется, однако, более рациональным предложение А. И. Гнатышака (1975) считать симптоматическими хирургические вмешательства, устраняющие какой-либо патологический синдром, способный привести к смерти, и тем самым продлевающие жизнь, но не воздействующие прямо или косвенно на опухолевый процесс. Это определение не только согласуется с понятием о сущности симптоматической терапии больных, страдающих злокачественными новообразованиями, но и исключает путаницу в оценке отдаленных результатов противоопухолевого лечения.

Равным образом возможно симптоматическое применение ионизирующей радиации, если облучение проводится исключительно с целью достижения противоболевого или противовоспалительного эффекта. Изредка по особым показаниям допустима симптоматическая терапия цитостатическими препаратами.

Роль гормональной терапии в онкологической клинике не исчерпывается лишь ее прямым или опосредованным противоопухолевым действием. Часто гормональные препараты назначают для коррекции метаболических нарушений, вызванных основным заболеванием.

Особенно широкое применение находит симптоматическая медикаментозная терапия, заключающаяся в использовании общеукрепляющих, обезболивающих, противорвотных, психотропных, противовоспалительных средств, витаминов и анаболизаторов. Признавая основным принципом симптоматических воздействий влияние на опухоль, к ним можно отнести этиотропные по сути методы лечения антибактериальными и противогрибковыми антибиотиками, антисептиками и другими сходными по действию лекарственными агентами, применяемыми при осложнениях опухолевого процесса генерализованной или местной инфекцией. В рамках симптоматического лечения находится заместительная терапия гормональными, ферментными и прочими препаратами, частично или полностью компенсирующими функции органов, утраченные в результате развития опухоли, хирургического удаления пораженного органа или сопутствующих заболеваний. Едва ли также следует исключать из числа симптоматических мероприятия по купированию осложнений специфического лечения злокачественных новообразований — лучевых повреждений и различных проявлений цитостатической болезни. Помимо хирургических процедур, лучевого и медикаментозного лечения, к неперемным компонентам симптоматического лечения онкологических больных должны относиться организация режима, ухода и диеты, а также психотерапия, основанная на деонтологических принципах. Учет этих факторов в значительной степени способствует успеху (хотя нередко и кратковременному) симптоматической терапии.

Перечень методов хирургического и консервативного противоопухолевого лечения распространенных опухолей различных локализаций (см. «Лечение генерализованных форм опухолевых заболеваний» под ред. Н. Н. Блохина, Ш. Экхардта. М.: Медицина, 1976), показывает, что решение об исчерпанных возможностях специфической терапии и направление больного для симптоматических мероприятий весьма серьезно и ответственно. Очень часто для этого недостаточно констатации злокачественного новообразования с большим местным распространением и метастазами. Требуется тщательное обследование, включающее морфологическую верификацию опухоли с точной локализацией метастатических поражений, после чего следует оценить перспективы терапии всем арсеналом противоопухолевых средств, проведя консультацию больного в специализированном учреждении.

Таким образом, очевидно, что IV стадия опухолевого процесса еще не служит облигатным показанием к использованию одной лишь симптоматической терапии.

Нередко в онкологической литературе и даже в официальной документации больные злокачественными опухолями IV стадии и отнесенные к четвертой группе онкологического учета называются инкурабельными, т. е. неизлечимыми. При этом подразумевается бесперспективность применения подобным больным специальной противоопухолевой терапии.

С деонтологических позиций термин «инкурабельный больной» абсолютно неприемлем, поскольку он ориентирует врача на пассивность в отношении проведения лечебных мероприятий, в том числе и симптоматических. Учитывая, что многие из этих больных живут со времени установления генерализации опухоли месяцы и даже годы, нуждаются в квалифицированной, часто специализированной симптоматической врачебной помощи, которая способна продлить им жизнь и во всяком случае улучшить состояние и самочувствие, восстановить на какое-то время активность, подходить к ним с позиций «неизлечимости» было бы не конструктивно.

В понятии «инкурабельные больные» имеется противопоставление — «курабельные больные», подлежащие не только радикальной, но и паллиативной противоопухолевой терапии, которая отнюдь не гарантирует прекращение прогрессирования опухолевого процесса. Здесь уместно привести на первый взгляд парадоксальное высказывание Р. Е. Кавецкого (1976): «Если несколько схематизируя считать, что рост клетки (опухолевой) является лишь проявлением глубоких изменений в клетках и в целостном организме, то современное лечение рака, несколько утрируя, можно было бы отнести к симптоматическому». Правда, Р. Е. Кавецкий добавляет, что это не совсем так, поскольку рост опухоли это не только симптом, но в известной степени и сущность заболевания.

Представляется также неприемлемым использовать для определения показаний к симптоматической терапии распространенный в литературе и медицинской документации термин «больной с запущенной стадией заболевания». По смыслу этого определения «кто-то должен запустить» болезнь, т. е. несмотря на явную симптоматику не принимать соответствующих мер. Известно, разумеется, что у определенного процента больных процесс диагностируется в далеко зашедшей стадии по вине врача, не обратившего должного внимания на первые жалобы больного. Но значительно чаще причиной «запущенности» оказывается скрытое течение заболевания. В то же время термин «запущенность» имеет не столько медицинский, сколько этический, даже юридический смысл, так как в любом случае он обращен в сторону врача, «запустившего болезнь», что неправильно по существу и связано с конфликтными ситуациями. Наконец, вряд ли правильно расценивать больного с рецидивом или метастазами после проведенного радикального лечения как имеющего «запущенную» опухоль.

Больного злокачественным новообразованием IV стадии при явной бесперспективности противоопухолевой терапии или когда ее резервы исчерпаны, следует характеризовать так: «больной с распространенным опухолевым процессом (местным распространением опухоли, наличием отдаленных лимфогенных и гематогенных метастазов), не подлежащий специальному лечению» или лучше «...подлежащий исключительно симптоматической терапии».

Именно это определение, используемое в дальнейшем, не носит демобилизующего смыслового оттенка термина «инкурабельный» и более точно отражает активную роль врача в изыскании путей целенаправленной симптоматической терапии при распространенных формах злокачественных новообразований.

Рациональность подобного лечения зависит от того, насколько правильно определены точки ее приложения, т. е. ведущее звено клинической картины.

Одно из наиболее характерных проявлений опухолевого роста — инвазивная способность опухолевых клеток, т. е. свойство проникать в здоровые, окружающие опухоль ткани, размножаться там, инфильтрируя и замещая их своей массой. Не менее существенной особенностью злокачественных новообразований является склонность к некрозам, проявляющаяся в зависимости от степени клеточной дифференцировки опухоли. Имеет значение для клиники атипизм, анаплазия опухоле-

вых клеток, т. е. утрата ими как морфологических, так и функциональных свойств исходной ткани и способность метастазировать.

Опухолевый рост клинически реализуется прежде всего инфильтрацией опухолевыми клетками нормальных тканей, причем этот процесс, несмотря на множественные некрозы ткани новообразования, неуклонно прогрессирует.

Поражение опухолью какого-либо органа, замещение ею нормальных тканей ведет к потере их физиологических функций, что соответственным образом отражается на состоянии больного. Прорастание опухолью смежных органов и тканей также нарушает их функцию и при вовлечении в процесс нервных окончаний ведет к развитию болевого синдрома. Механическое сдавление опухолью близлежащих структур, рост ее в просвет полых органов вызывает синдром компрессии: нарушение проходимости пищеварительного тракта, дыхательных, мочевыводящих путей, кровеносных и лимфатических сосудов, повышение внутричерепного давления, сдавление нервных стволов спинного мозга с многообразной клинической симптоматикой.

Определенную роль играет синдром деструкции тканей, связанный как с некротическими процессами в опухоли, так и с извращенными физиологическими и биохимическими свойствами опухолевых клеток. В результате опухолевой деструкции развивается аррозия кровеносных сосудов с кровотечением, перфорация полых органов, патологические переломы костей, что также иногда приводит к развитию синдрома компрессии вторичного характера, например к сдавлению спинного мозга разрушенными опухолью позвонками.

Перечисленные ведущие синдромы (инфильтрация, компрессия и деструкция) приводят в конечном счете не только к нарушению функции одного органа, пораженного опухолью, но и к глубоким функциональным нарушениям всего организма. Клиника распространенного опухолевого процесса может быть настолько разнообразна, насколько многообразны функции органов, которые поражаются опухолью и ее метастазами.

Однако этим проявления опухолевого процесса не ограничиваются. Клиническая манифестация взаимоотношений опухоли и организма может быть связана с развитием паранеопластических нарушений. В узком плане это понятие означает те патологические явления, которые возникают не вследствие прямого действия новообразования на ткани, а в результате возможного влияния опухоли на обменные и другие реакции [Дедкова Е. М. и др., 1977]. Метаболические нарушения в организме, связанные с извращением биохимизма опухолевых клеток, выработка опухолью так называемых эктопических гормонов, не свойственных исходной ткани, некоторые аутоиммунные нарушения и другие паранеопластические синдромы присущи, по-видимому, всем стадиям опухолевого процесса. При излечении они исчезают, вновь возникая на фоне рецидива или метастаза опухоли. В случаях генерализованного опухолевого процесса они оказываются порой существенным компонентом клинической картины. Еще нет убедительных статистических материалов о частоте проявления тех или иных паранеопластических процессов при распространенных опухолях различных первичных локализаций, но клинический опыт показывает, что по мере прогрессирования опухоли «неспецифическая» паранеопластическая симптоматика нарастает и даже выступает на первое место (например, гипертермическая реакция, аутоиммунная анемия, нарушения минерального обмена).

В определенном смысле к паранеопластическим синдромам тесно примыкают непосредственные осложнения опухолевого процесса: анемия вследствие острого или хронического кровотечения, истощение, связанное с механическим нарушением функции органов желудочно-кишечного тракта, инфекционные процессы, обусловленные снижением иммунитета онкологических больных и развивающиеся в связи с перфорацией полых органов и воспалением в серозных полостях, активацией очагов инфекции в ателектазированных участках легкого, бактериальной инвазией некротизированной ткани опухоли, появлением пролежней и др. Все эти осложнения представляют серьезную угрозу для жизни больного и требуют активной неспецифической терапии.

Таблица 1.

Причины смерти больных раком желудка тоfi кишки, не подвергавшихся специальному лечению

	Процент умерших при локализации опухоли	
	в желудке	в прямой кишке
Генерализация опухолевого процесса	51,9	48
Перитонит	8,3	33
Другие гнойные и септические процессы	0,5	2
Непроходимость пораженного органа	16,6	6
Тромбоэмболические осложнения	10,7	10
Сопутствующие заболевания	3,4	—

Иллюстрацией к сказанному служат приведенные в табл. 1 данные о причинах смерти больных раком желудка [Сагайдак В. Н., 1968] и прямой кишки [Кныш В. Н., Григорьев В. С., 1972], не подвергавшихся специфической терапии.

Известны данные Л. М. Шабада (1936), изучившего причины смерти онкологических больных и показавшего, что большинство из них погибают от инфекции. По материалам J. Klastersky и соавт. (1972), инфекция как самостоятельная причина смерти констатирована у 31,8% онкологических больных и в сочетании с другими причинами — еще у 14%. В 11,4% случаев смерть последовала в результате кровотечений, а в комбинации с иной патологией дополнительно в 5% случаев. Только в 19,7% случаев смерть наступила от поражения опухолью или метастазами головного мозга, легких, печени,

костей скелета. Эти данные подтверждают, таким образом, что большинство больных с распространенным опухолевым процессом погибает от неспецифических причин.

Среди нуждающихся в симптоматической терапии немало -больных с осложнениями хирургического, консервативного (лучевого и химиогормонального) и комбинированного лечения новообразований, в том числе довольно стойкими и приобретающими хроническое течение. Таковы, например, болезни оперированного желудка, длительно текущие нагноительные процессы после операций, поздние лучевые повреждения, обменные нарушения в результате операций на эндокринных органах и в связи с гормонотерапией и др. Подобные осложнения в ряде случаев приобретают ведущую роль в клинической картине и весьма тягостны для больного, особенно в комбинации с нарушениями, вызванными опухолевым процессом.

Имеет значение и то обстоятельство, что злокачественные новообразования наблюдаются преимущественно у лиц старших возрастных групп, нередко с выраженной сопутствующей патологией внутренних органов. Хронические неспецифические заболевания легких, болезни сердечно-сосудистой системы, печени и почек с нарушением функций, тяжелые формы сахарного диабета бывают причиной отказа больным в противоопухолевом лечении тогда, когда клиника их преобладает на этапе опухолевого процесса, допускающем оперативное или лучевое лечение. В дальнейшем, по мере прогрессирования злокачественного новообразования, усугубляется и течение подобных заболеваний, требующих активного лечения, которое фактически становится компонентом симптоматической терапии.

Не подлежит сомнению, что на лечение распространенного опухолевого процесса своеобразный отпечаток накладывает выраженный эмоциональный стресс, проявляющийся невротическими реакциями, депрессией и другими психоневрологическими и психосоматическими нарушениями. Не касаясь сложного и не решенного еще окончательно вопроса о влиянии эмоционального стресса на течение новообразований, нельзя не отметить, что эмоциональные и психосоматические нарушения в определенные моменты выходят на первое место в общей симптоматике, с чем особенно приходится считаться при коррекции таких синдромов, как анорексия, боль, нарушения сердечно-сосудистой деятельности и др.

Все изложенное определяет место симптоматической терапии в системе лечения онкологических больных и позволяет следующим образом формулировать ее основные принципы в соответствии с характером и очередностью возникающих задач.

1. Выделение основных причин ухудшения самочувствия и состояния больного (боли, нарушения питания и обменных процессов, расстройств в нервно-психической сфере, компрессия жизненно важных органов и другие патологические синдромы).

2. Определение ведущего звена, обуславливающего возникновение синдрома — проявлений собственно опухолевого процесса, его неспецифических осложнений, паранеопластических нарушений, последствий ранее проведенного противоопухолевого или симптоматического лечения, сопутствующей патологии, нервно-психических реакций.

3. Своевременная диагностика острых обратимых состояний, в том числе требующих оперативного вмешательства, госпитализация при необходимости для интенсивной терапии или хирургического симптоматического лечения.

4. Организация системы ухода, диеты и режима, меры по созданию благоприятного психологического климата больному.

5. Распознавание типа сопутствующих психоэмоциональных нарушений и их коррекция.

6. Использование общеукрепляющих средств и эффекта «плацебо» на основе суггестивного влияния врача при назначении лекарственной терапии.

7. Назначение лекарственных средств по показаниям с соблюдением правил эскалации от мягко- до сильнодействующих со своевременной сменой препаратов в целях предупреждения привыкания и развития психологической зависимости.

8. Применение психотропных средств, снижающих восприятие объективной тяжести заболевания и по возможности не вызывающих деградации личности.

9. Выбор рациональных и удобных для использования в домашних условиях без ежедневного вызова медицинского персонала путей введения лекарств (внутрь, сублингвально, ректально и т. д.) с учетом характера функциональных нарушений, препятствующих проявлению их обычного фармакологического действия.

10. Постоянное соблюдение основ онкологической деонтологии и, в частности, поддержание в больном уверенности в конечном благоприятном исходе лечения.

Пока еще трудно обосновать статистически, в какой степени коррекция отдельных симптомов и синдромов у больных с распространенными формами злокачественных новообразований ведет к продлению жизни. Однако в индивидуальном плане это не вызывает сомнений, наряду с тем что облегчаются страдания больного в последний период жизни.

Современные возможности симптоматической терапии создают реальные условия для получения удовлетворительных, непосредственных результатов и вызывают необходимость в использовании их объективной оценки как в научных разработках, так и в широкой онкологической практике. В указанном аспекте представляют интерес предложения по использованию оценок типа «шкалы Карновского» [Гарин А. М., Трапезников Н. Н., 1978], имеющие в виду в той или иной степени количественно определить состояние больного, или так называемое качество жизни.

Понятие «качество жизни» по существу является критерием реабилитации больного с распространенным опухолевым процессом (в том числе и психологической), которой в последние годы уделяется все большее внимание [Герасименко В. Н., 1977; Герасименко В. Н., Артюшен-ко Ю. В., Тхостов А. Ш., 1982]. Серьезность постановки вопроса о реабилитации обусловлена тем, что срок жизни при распространенных формах злокачественных опухолей часто весьма продолжителен, причем больные долго могут чувствовать себя вполне удовлетворительно и не терять обычной активности. Разумеется, у подавляющего большинства больных нельзя рассчитывать на трудовую реабилитацию, но некоторые из них сохраняют трудоспособность. Это наблюдается, например, при отдаленных метастазах опухолей, характеризующихся медленным ростом

(рак щитовидной железы с метастазами в легкие). Если трудовая реабилитация исключена, все же целенаправленная симптоматическая терапия способствует социальной и медицинской реабилитации больных, не подлежащих специальному лечению.

Глава II

ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Медицинская деонтология как наука о долге, гражданских и профессиональных обязанностях врача и ее раздел — онкологическая деонтология все теснее соприкасаются с медицинской психологией, включающей не только учение об особенностях психики больного, но и о психологии врача. Без знания медицинской психологии невозможно решать основные деонтологические проблемы — от медицинских вопросов лечения до реабилитации — психологической, социальной и трудовой.

Знакомство с медицинской психологией обеспечивает успех индивидуального врачебного подхода к больному с учетом течения заболевания, сопутствующих патологических процессов, а также особенностей его психологического статуса, которые в процессе заболевания резко заостряются и накладывают свой отпечаток на состояние больного и характер его жалоб.

В отношении онкологических больных, получающих симптоматическое лечение, деонтологические и психологические проблемы имеют не меньшее, а иногда и большее значение, чем при специальном противоопухолевом лечении.

Деонтологический подход, основанный на знании особенностей психологических реакций при распространенном опухолевом процессе, обеспечивает больному определенный психологический комфорт и является залогом успешного сотрудничества его с врачом. Без этого невозможно рассчитывать на успех (хотя бы и временный) проводимого лечения.

В многосторонней проблеме онкологической деонтологии едва ли не самым важным является вопрос о степени информации больного относительно диагноза и прогноза заболевания. Общеизвестно, что диагноз «рак», «злокачественное новообразование» в немедицинской и даже медицинской среде, несмотря на все успехи клинической онкологии и интенсивную противораковую пропаганду, вызывает чувство безнадежности, обреченности [Корж С. Б., 1975; Роде И., 1976], особенно у врачей неонкологического профиля. Однако, если речь идет о больных, подлежащих противоопухолевому лечению, с этими тенденциями можно бороться самим фактом успешной терапии. Гораздо сложнее обстоит дело с больными, которым противоопухолевое лечение не показано (распространенность опухолевого процесса, его резистентность к лекарственной и лучевой терапии, тяжкая сопутствующая патология). Для таких больных информация об опухолевом заболевании наряду с отказом от радикального лечения действительно представляет тяжелейшую психическую травму, последствия которой трудно предусмотреть.

Вопрос о том, допустима ли информация больных относительно истинного характера заболевания и его прогноза, остается дискуссионным. С позиций советской медицины наиболее приемлема точка зрения Н. Н. Блохина (1976) и Б. Е. Петерсона (1974), которые считают, что решение о степени информации больного требует индивидуального подхода. Знание диагноза заболевания может обеспечить сознательное отношение больного к предстоящему лечению и, в частности, к калечащим оперативным вмешательствам, вызывающим стойкие косметические дефекты, нарушение сексуальных функций. В таких случаях, если врач «по деонтологическим соображениям» дезинформирует больного, говоря о доброкачественном характере заболевания, возможен психологически вполне обоснованный отказ больного от лечения. Гораздо легче получить согласие больного, если сам диагноз, его формулировка заключают в себе угрозу для жизни. Хотя бы частичная информация об истинном характере заболевания подчас необходима, когда предстоят длительные, повторные курсы лучевой или химиогормонального лечения; нередко достаточно тягостные для больного, чреватые осложнениями, они иногда связаны с бытовыми неудобствами, меняющими весь жизненный стереотип больного (например, при необходимости приезжать издалека в онкологический центр для длительного лечения). Понимание опасности отказа от такого лечения обеспечивает своевременную явку больного, что нередко нарушается, например, при профилактических или «дополнительных» курсах химиотерапии.

Непременными условиями сообщения больному о злокачественном новообразовании должны быть благоприятный прогноз при выполнении соответствующих лечебных воздействий и тактичность врача. Прямая информация о диагнозе, сообщаемая чуть ли не при первой явке больного к онкологу, а иногда еще на «доонкологическом» этапе обследования вызывает своего рода шок, «психологический инсульт» и приводит к развитию острого эмоционального стресса, сопровождающегося невротическими, психотическими и психосоматическими реакциями.

Совершенно иным должен быть подход к больным, подлежащим исключительно симптоматическому лечению. Здесь врачебная информация об истинном характере процесса просто недопустима, особенно если больной знает, что противоопухолевые лечебные мероприятия ему не показаны (или противопоказаны). Следует учесть, что контингент больных, нуждающихся исключительно в симптоматической терапии, разнороден. К ним относятся, во-первых, те больные, у которых опухоль выявлена уже в далеко зашедшей стадии заболевания и относительно которых у онколога нет сомнений в бесперспективности противоопухолевой терапии. В подобных случаях уместна выработка «единой деонтологической легенды» [Блохин Н. Н., 1976] о неспецифическом характере заболевания.

Многолетний опыт Института онкологии показывает, что «деонтологическая легенда» конкретно вырабатывается в качестве наиболее правдоподобного толкования симптомов заболеваний, известных (или могущих стать известными) больному. Выбор возможностей в этом отношении достаточно велик, но в большинстве случаев не требует особой изобре-

тательности от врача. Больные по психологическим причинам, которые обсуждаются далее, чаще всего вполне удовлетворяются такими не выдерживающими, конечно, критики с позиций номенклатуры болезней диагнозами, как хроническое воспаление, рубцовые и спаянные изменения, резко выраженное отложение солей. Иногда, наоборот, приходится прибегать к заведомо сложным, но всегда правдоподобным диагнозам типа цирроз печени (при желтухе), ретикулёз (при злокачественных лимфомах), упоминанием о доброкачественной опухоли соответствующей локализации и т. д., рассчитывая, что больной, как это нередко случается, используя справочную литературу (обычно медицинские энциклопедии), не найдет указаний на безнадежный прогноз или не будет в состоянии сопоставить полученную информацию со своим состоянием.

Менее действенны ссылки на «нейрогенное» происхождение симптомов. Страдающий от достаточно тяжелых симптомов распространенного злокачественного новообразования больной с трудом верит «нервной» почве процесса, тем более, если у него имеется опыт предыдущего специального противоопухолевого лечения. При метастазах в кости, сопровождающихся выраженным болевым синдромом, еще возможны легенды о дискогенном радикулите, затыжных невралгиях, последствиях облучения и т. д., но с условием высокой авторитетности врача для данного больного. В противном случае, наблюдая объективные и очевидные проявления опухолевого заболевания, больной, сравнивая их с заключением о нервном происхождении, наличии «вегетоневроза» и т. д., да еще и вообще с редко уместными рекомендациями «взять себя в руки», припишет все недостаточной квалификации или даже несерьезности врача. Последствиями такого шага могут быть обида больного, углубление депрессии и отказ от дальнейших контактов с автором заключений.

«Деонтологическая легенда» непременно должна быть зафиксирована и в истории болезни, и в амбулаторной карте больного. Например, при раке желудка с метастазами в печень после выставления истинного диагноза указывается деонтологический диагноз: хронический гастрит, цирроз печени, или (после паллиативной операции) язва желудка, состояние после субтотальной резекции желудка, хронический гепатит. Разумеется, деонтологический диагноз должен быть отражен и в различных медицинских документах, выдаваемых больным, а иногда и их родственникам на руки. В таком случае в справке принято указывать, что она предназначена для больного.

Значительную группу больных, подлежащих симптоматической терапии, составляют больные, которые ранее получали длительное противоопухолевое лечение, с течением времени исчерпавшее свою эффективность. При ухудшении состояния больные рассчитывают на возобновление терапии. Отказ от нее можно представить как временный отказ, вызванный развитием осложнений от предыдущего лечения и необходимостью проведения общеукрепляющей терапии. Как показывает практический опыт общения с подобными больными, вопрос о диагнозе в таких случаях обычно не возникает; больные, как правило, не спрашивают об этом врача.

Точка зрения советских онкологов относительно того, насколько больной должен быть информирован о прогнозе заболевания, по существу, едина. Широко цитируется известное изречение Гиппократово о том, что больного следует оставить «в неведении того, что ему предстоит и главное, что ему угрожает». Это гуманное требование, возникшее в те времена, когда медицина впервые стала профессией, не утратило своего значения и по настоящее время.

Как правило, указание на безнадежный прогноз и еще с ориентировочным сроком оставшейся жизни является бесцельной жестокостью по отношению к больному. Некоторые врачи мотивируют это необходимостью «быть честным» перед больным для того, чтобы больной «успел привести в порядок свои дела» и тому подобными аргументами. На самом же деле в его основе лежит скрытое и далеко не всегда осознанное желание врача уменьшить свою моральную ответственность за дальнейшее лечение больного и создать таким образом некоторые «удобства» для себя. С деонтологических позиций подобная тактика совершенно неприемлема.

Известно, что когда больной настойчиво задает вопросы о прогнозе, чем бы он их ни аргументировал, он рассчитывает получить благоприятный ответ. В таких случаях необходим доброжелательный обман больного, предпочтительный но с организацией консилиума. Однако не следует переоценивать эффект такого доброжелательного обмана. Едва ли можно всегда рассчитывать на то, что больной находится в полном неведении относительно диагноза. Нужно полагать, что большинство онкологических больных, в том числе и с распространенным процессом, имеют представление о своем заболевании. Чаще всего больной, будучи ориентированным на неопухолевую природу заболевания, или в крайнем случае на доброкачественное новообразование, способен сделать логичный вывод об истинной ситуации по характеру проводимого лечения, например, в случае мастэктомии с проводимыми в дальнейшем курсами «дополнительной» химиотерапии при раке молочной железы. Экстирпация прямой кишки по поводу рака с наложением противоестественного заднего прохода также, как правило, не оставляет у больного сомнений в том, что показанием к операции являлось злокачественное новообразование. Нередко основанием для убеждения в злокачественном характере процесса оказывается сам факт лечения в онкологическом стационаре, даже если в конечном итоге окончательный диагноз в действительности противоречит этому.

Очень мало изучена роль психологического климата, складывающегося в коллективах онкологических больных, особенно в профилированных отделениях или палатах (взаимная информация о характере заболевания, методах его лечения и прогнозе). В то же время не вызывает сомнений, что степень взаимной индукции больных может быть очень высокой и привести к значительным трудностям в установлении необходимого контакта с врачом [Кассирский И. А., 1970; Березкин Д. П. и др., 1978].

Вообще значение вынужденного доброжелательного обмана в психологической поддержке онкологических больных, особенно не подлежащих специальному лечению, все же несколько преувеличивается. Это объясняется тем, что даже при самом тесном и доверительном контакте врача и больного многое остается невысказанным обеими сторонами. Пациент, не желая разочаровывать врача в эффекте его усилий, иногда делает вид, что полностью верит в «деонто-логическую легенду» и соглашается с ней. В то же время не учитываются мощные компенсаторные механизмы психологических реакций больного на травмирующую информацию. Значение указанных механизмов во многом зависит от личностных особенностей больного, уровня его образования и интеллекта.

Известен исторический случай доброжелательного обмана, когда Т. Бильрот объявил опухоль верхней челюсти Н. И. Пирогова доброкачественной, во что якобы поверил выдающийся хирург. Однако существует собственноручная запись Н. И. Пирогова, сделанная через 3 или 4 мес после консультации Бильрота в Вене и за 1 мес до смерти: «Ни Скифосовский, ни Валь и Грубе, ни Бильрот не узнали у меня *ulcus oris canceromatosus*. Иначе первые три не советовали бы операции, а

второй не признал бы болезнь за доброкачественную». Но практически до последних дней жизни Н. И. Пирогов занимался интенсивной литературной работой («Записки старого врача»), торопясь ее закончить до наступления смерти.

Вызывает большой интерес работа Е. Ф. Бажина и соавт. (1978) по изучению механизмов и типов компенсаторных психологических реакций онкологических больных в зависимости от их личностных особенностей.

Знание типов компенсаторных реакций больных дает основание для дифференцированного проведения лечебных мероприятий, заключающихся в различных сочетаниях психотерапевтических и психофармакологических воздействий.

Компенсаторные психологические реакции присущи не только лицам, которые проходят обследование в стационаре до начала специального лечения, подвергаются ему или наблюдаются после излечения, но и больным с распространенным опухолевым процессом, подлежащим только симптоматической терапии. Даже в терминальной фазе болезни большинство больных в той или иной степени питают надежду на благоприятный исход. Этим, по-видимому, объясняются относительно несчастные случаи суицидальных попыток онкологических больных [Конечный Р., Боухал М., 1974], хотя нельзя исключить такую возможность в отношении конкретного больного с выраженными депрессивными тенденциями. Онкологические больные в терминальной фазе избегают таких слов, как «смерть», «умирание» и др.

Известны фазы психического состояния безнадежного больного: от отрицания тяжести собственного положения до негодования по поводу своих страданий и наконец перестройки отношения к неизбежному концу и примирения с ним [Kubler-Ross E., 1975]. Беседы врача с такими больными дают весьма благотворный психотерапевтический эффект. Необходимость рациональной психотерапии на всех этапах курации больного с распространенным опухолевым процессом, следовательно, не подлежит сомнению.

Как известно, больные с распространенными формами злокачественных опухолей не представляют для лечащих врачей особенного интереса в связи с безнадежностью прогноза и ограниченными возможностями терапии. Нередко подобные больные вызывают у врача неосознанную негативную реакцию. Корни такой реакции, как отмечает R. Gre-ech (1975), в том, что врач, выступая в роли исцелителя, рассматривает смерть своего больного как личную врачебную неудачу. Определенную роль может играть здесь также негативное и даже агрессивное отношение больного к врачу, который не всегда способен понять, что эта реакция не что иное, как проявление заболевания. Иногда скрытое негативное отношение врача к больному вызывается чувством жалости к нему и ощущением собственной беспомощности.

Как бы то ни было, к больным, подвергающимся симптоматической терапии, должен быть такой же подход как и к любому онкологическому и не онкологическому больному. Важно не менять ритм посещений и тем более не прекращать их ввиду неуклонного прогрессирования заболевания. Практика показывает, что постепенное устранение врача от непосредственного контакта с больным является наиболее сильным травмирующим фактором. Даже если врач полностью осведомлен о характере заболевания, о степени его распространенности, он, тщательно собирая анамнез, может не только выявить некоторые особенности состояния больного, но и получить представление о его личности и психологической обстановке в настоящее время. Подобный расспрос сам по себе является психотерапевтическим воздействием, началом установления контакта врача с больным. Если врач не говорит, пребывая больного на полуслове, что «ему все ясно», это в определенной степени создает у больного иллюзию перспективности лечения. Равным образом в таких случаях необходимо тщательное физикальное исследование больного, причем врач не должен фиксировать его внимание на явных признаках опухолевого поражения (пальпируемые лимфатические узлы, увеличенная печень и др.), но, напротив, пытаться привлечь его внимание к какому-либо безобидному признаку (цвет ладоней, форма ногтей и др.), поскольку больной вслед за осмотром врача, почти как правило, начинает сам следить за симптомами, которые, как ему показалось, привлекли внимание врача.

Известные трудности представляет вопрос о лабораторных и инструментальных исследованиях. Во-первых, в определенной фазе заболевания при распространенном опухолевом процессе не всегда есть необходимость в повторных исследованиях, например рентгенологических. Больной, однако, ждет от врача назначения «на контрольное обследование», которое (с его точки зрения) «может показать улучшение». Во-вторых, многие больные сами ориентируются в данных лабораторных анализов, во всяком случае таких общедоступных, как исследование СОЭ и концентрации гемоглобина. В связи с этим при назначении клинических анализов необходимо контролировать, чтобы ответы не попадали в руки больного, которому можно сообщить фиктивные данные или в оптимистическом тоне указать на те элементы анализа, которые не резко отклоняются от нормы и способны укрепить веру в успешность лечения.

Особенно существенным в психологическом плане представляется назначение рационального лекарственного лечения. Еще Н. Н. Петров (1945) указывал на необходимость выписывания лекарств для симптоматической терапии с серьезной и тщательной регламентацией частоты и времени их приема и указанием больному на важность регулярного и длительного курса лечения, даже если эти лекарства назначают по старому принципу «*ut aliquid fiat*» («чтобы что-нибудь сделать»).

Уместно привести высказывание М. Я. Мудрова, известного отечественного врача начала XIX века, о необходимости разъяснения больному правил приема лекарства и ожидаемого его действия: «Больной будет принимать его (лекарство) с восхищением, а сие восхищение, радость и уверенность бывают иногда полезней самого лекарства».

Больной считает часы и минуты, ожидает действия от лекарства и думает больше о выздоровлении, нежели о болезни».

Ранее подобное назначение могло свидетельствовать только о беспомощности врача. За последние десятилетия стал широко известен эффект плацебо. Индифферентное вещество, назначаемое в виде какой-либо лекарственной формы (порошки, таблетки, капсулы и др.) при вольном или невольном суггестивном воздействии врача, способно оказывать, например, болеутоляющее, седативное, снотворное, противорвотное действие, т. е. давать эффект, для осуществления которого необходимо участие высших отделов нервной системы. Суггестивное влияние врача, учитывающего психологическую реакцию больного, является обязательным компонентом симптоматической терапии. Повышению ее эффективности способствует подробное разъяснение врачом ожидаемого действия лекарства и его продолжительности, указание причин, по которым назначают лечение, и другие пояснения, сделанные в максимально доступной форме.

Эффект симптоматической терапии обычно носит нестойкий характер в связи с деуклонным прогрессированием опухолевого процесса. У больного со временем ухудшается самочувствие, появляются новые жалобы, поэтому у врача в

резерве всегда должны быть дополнительные медикаментозные назначения. Периодически необходима смена лекарств, вариантов их прописей, путей введения. Врач не может сказать больному, что все лечебные средства исчерпаны и добавить больше нечего. Поэтому врачу необходимо как можно шире ориентироваться в средствах симптоматической терапии, в принципе достаточно разнообразных, использовать рациональные сочетания различных компонентов лекарственного лечения. Между тем надо оговорить, что одновременное назначение многих препаратов, особенно сильнодействующих, в частности с нейротропными эффектами, связано с развитием ряда побочных явлений — от аллергических реакций до лекарственной интоксикации, опасность которой усугубляется общим ослабленным состоянием больного с диссеминированным злокачественным новообразованием.

Четкие представления о возможном побочном действии лекарств и их сочетаний, назначаемых в особых условиях, в значительной мере обеспечивают успех симптоматической терапии.

Грубой деонтологической ошибкой является рекомендация или прописывание больному трудно доступных лекарств и тем более зарубежных медикаментов, не зарегистрированных в Советском Союзе. Нередко безрезультатные поиски этих лекарств, на эффективную помощь которых надеется больной, требуют много времени и напряжения и ведут к конфликтной ситуации. Врач обязан знать арсенал имеющихся лекарственных средств в аптечной сети и при отсутствии какого-либо из них назначать однотипное, но реально существующее. То же относится к нередким просьбам больного или его родственников выписать какое-либо лекарство. Даже если подобная просьба не лишена оснований, но лекарство является остродефицитным, всегда с тем же успехом можно рекомендовать препарат со сходным механизмом действия, причем разъяснение врача, разумеется, должно носить не только медицински грамотный, но и суггестивный характер.

Деловой, но сухой и формальный (хотя бы по мнению больного) контакт с врачом, даже безупречный с медицинской точки зрения, не способен рассеять у больного чувство тревоги, неуверенности и лишает врача возможности и в дальнейшем проводить необходимые психотерапевтические мероприятия. Мало того, подобный подход может быть также источником конфликта. Обычно при таких конфликтах формально правым остается врач, но больному от этого не становится легче.

Врач поликлинического учреждения (онколог, участковый терапевт, хирург или невропатолог), посещая больного на дому, обязан обратить пристальное внимание не только на санитарно-гигиенические условия, в которых находится онкологический больной, но и на психологический климат, окружающий его. Безусловно, серьезная и продолжительная болезнь одного из членов семьи ложится на его близких тяжким бременем. По мере прогрессирования болезни возрастает бытовая нагрузка на членов семьи за счет выполнения тех домашних функций, которые лежали до заболевания на больном или больной. Появляется необходимость ухода за тяжелобольным, нередко в любое время суток. Одновременно близкие больного испытывают нелегкие психологические нагрузки. Они зависят от степени информированности родственников о диагнозе и, естественно, о прогнозе заболевания. Следует заметить, в информации родственников и при общении с больным необходимо соблюдать величайшую осторожность. Поведение родственников больного в ответ на сообщение врача о неблагоприятном прогнозе для жизни может быть не всегда адекватным. Не исключено, что доверительно сообщенные врачом сведения о больном будут тут же по различным соображениям ему переданы родственниками, а иногда и сам больной догадывается о словах врача по реакции своих близких. Осмотрительность врача и дающееся опытом критическое восприятие обстановки, окружающей больного, в подавляющем большинстве случаев подсказывают ему правильное решение.

Нельзя не отметить, что в отдельных случаях возникает своего рода порочный круг: ухудшение состояния больного, нарастание у него депрессии и тревоги ведет к невротизации ухаживающих за ним лиц, проявления которой явно передаются больному. Невротизация близких усугубляется неадекватным поведением больного, его негативизмом, капризами, жалобами, просьбами о помощи. Случается, что родственники больного с распространенной злокачественной опухолью, узнав об истинном положении дел, проявляют определенный фатализм («рак все равно неизлечим») и пассивность в организации помощи больному в зависящих от них пределах. Тогда врач обязан активно вмешиваться своими рекомендациями в отношении режима больного, соблюдения определенных санитарно-гигиенических норм, рациональной диеты и т. д. В других, правда исключительных, случаях (часто под влиянием неоправданно оптимистических санитарно-просветительных и научно-популярных публикаций о достижениях клинической онкологии) родственники больного входят в конфликт с врачом, требуя назначения химиотерапии, операции, лучевого лечения, госпитализации больного в онкологический стационар для проведения противоопухолевого лечения, приглашения для консультации видных специалистов-онкологов и даже организуют такие консультации самостоятельно. Невыполнение этих требований влечет направление в различные инстанции жалоб о «нежелании» оказать помощь больному.

Достаточно часто наблюдается иная реакция лиц, близких больному. Не доверяя врачебной помощи, но стремясь облегчить его состояние, родные обращаются к знахарям; как правило, это делается без ведома врача или даже вопреки его совету, но бывают и попытки «для очистки совести» получить на проведение этого «лечения» своего рода санкцию лечащего врача. Н. Н. Блохин (1977) неоднократно и категорически указывал на недопустимость санкционирования врачами таких методов. Очень существенно его замечание, что на попытки лечения больных научно обоснованными способами людей толкает отсутствие необходимого внимания со стороны врачей и что деонтологические соображения должны заставлять врачей шире проводить симптоматическое лечение и проявлять максимум заботы о больных с распространенным опухолевым процессом, особенно нуждающихся в психотерапии.

Необоснованное чувство вины у родственников, возникающее иногда в результате внутреннего конфликта между желанием помочь больному и отсутствием реальных для этого возможностей, создает в семье обстановку тревоги и неуверенности, в которой постоянно находится больной.

Не менее тяжелым для родственников является возникающая иногда у больного тенденция к самоизоляции, нарушение привычных контактов, постоянное и напряженное ожидание появления болей, с которыми часто ассоциируется представление об опухолевом заболевании и острой катастрофе.

В зависимости от культурного уровня семьи к больному может появиться скрытое или явное недоброжелательное отношение. В связи со страхом заражения больному иногда не рекомендуют общаться с его детьми или внуками. Возникает опасность реальной изоляции больного от семьи, что грозит обернуться тяжелой эмоциональной травмой. К сожалению,

предрассудок о заразительности рака и связанной с этим угрозой, исходящей от больного, достаточно распространен, чему, в частности, способствует поток научно-популярных публикаций о вирусной этиологии рака, неверно интерпретируемых читателями, в том числе и со средним и высшим образованием [Корж С. Б., 1975; Шубин Б. М., Грицман Ю. Я., 1978].

Опытный врач способен оценить степень невротизации близких больного, проявляющуюся в повышенной заботливости, суетливости или, напротив, в отчуждении, демонстративном отсутствии интереса к больному и рекомендациями врача разрядить сложившуюся обстановку.

В связи со сказанным нельзя не согласиться с мнением А. В. Гнездилова (1976) о том, что психотерапия в аналогичных условиях должна распространяться на родственников больного, их следует обучать оптимальной тактике поведения. При необходимости врач обязан принимать и другие меры помощи больному вплоть до госпитализации.

Вопрос о госпитализации онкологических больных для симптоматического лечения затрагивает не только лечебные, но и деонтологические проблемы. В лечебном плане он должен быть решен по двум направлениям: определение показаний для госпитализации и выбор профиля стационара.

Показаниями для госпитализации прежде всего являются осложнения заболевания, требующие хирургического вмешательства или интенсивной терапии: непроходимость кишечника, кровотечения, перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта, остро нарастающая дыхательная недостаточность, неукротимая рвота, гиперкальциемия. К показаниям для помещения больного в стационар могут относиться некупируемые в условиях амбулаторной помощи боли, требующие применения либо наркотических анальгетиков в больших дозах и с короткими интервалами, либо соответствующих хирургических манипуляций. Необходимость госпитализации (иногда краткосрочной) возникает тогда, когда показана эвакуация экссудата из серозных полостей, особенно асцитической жидкости. Наконец, безусловным показанием к госпитализации следует считать отсутствие возможностей ухода за одиночными больными, которые вследствие заболевания резко ограничены в своей активности. Тяжелые инфекционные процессы (пневмония, нагноения, начинающийся сепсис) также требуют госпитализации, поскольку антибактериальная терапия в условиях помощи на дому не всегда эффективна.

Относительными показаниями для направления в стационар может быть перспектива эффективного общеукрепляющего лечения, в частности парентеральное питание, если состояние больного дает надежду на его выписку из стационара с улучшением.

Наконец, нельзя не принимать во внимание категорическую установку на стационарное лечение самого больного. Такая установка достаточно часто имеет невысказанную психологическую мотивировку, в том числе тяжелую моральную обстановку в семье и другие конфликтные ситуации.

Госпитализация онкологических больных в стационар для симптоматического лечения имеет и ряд отрицательных сторон. В связи с ограниченными представлениями о диапазоне средств симптоматической терапии и ее возможностях к таким больным в стационаре часто проявляется недостаточное внимание и вся лечебная помощь ограничивается назначением наркотических анальгетиков. Больному подчас бывает тяжело адаптироваться к новому месту, новому врачу, соседям по палате, непривычному пищевому режиму. Помещение в палату тяжелобольного с быстро ухудшающимся состоянием изредка вызывает негативную реакцию со стороны других больных, находящихся в этой палате.

Неэффективность проводимой в стационаре терапии, на которую так надеялся больной, может вызвать у него глубокое разочарование и- ухудшение психологического статуса.

Таким образом, казалось бы относительно простой вопрос стационарного симптоматического лечения больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях требует всестороннего анализа многих факторов и индивидуального подхода.

Профиль стационара для госпитализации онкологических больных, подлежащих симптоматической терапии, имеет также серьезное значение.

Существует мнение, что для больных с новообразованиями, подлежащих только симптоматическому лечению, следует создавать специализированные палаты или отделения в онкологических стационарах, где можно, в частности, проводить клиническое изучение новых противоопухолевых препаратов. Такая точка зрения противоречит принципам онкологической деонтологии. Нетрудно представить себе психологический климат в специальных палатах или отделениях с неизбежной высокой летальностью, прогрессирующим ухудшением состояния большинства больных, отчетливо сознающих свой плохой прогноз. Если же на такой базе будет проводиться изучение противоопухолевых препаратов, больные получат возможность также наблюдать за проявлениями их побочного действия как у себя, так и у своих соседей.

По существующим в настоящее время официальным установкам онкологических больных для симптоматического лечения следует помещать в больницы по месту жительства. В неотложных случаях при показаниях к оперативному вмешательству или иным манипуляциям, например с целью аналгезии, их нужно направлять в хирургические стационары; реже, при необходимости специализированной помощи, в урологические, челюстно-лицевые и другие профилированные отделения, возможно, с последующим переводом в терапевтические отделения. Госпитализация в онкологические стационары показана, например, при необходимости и возможности проведения химиотерапии, обезболивающего, лучевого лечения, а также применения других специальных методов аналгезии.

Допустимо индивидуальное решение о выборе стационара, если больной ранее многократно госпитализировался именно в онкологическое учреждение, получил там эффективное противоопухолевое лечение, и имеет установку на помещение именно в этот стационар, к «своему» врачу.

Некоторых больных с распространенным опухолевым процессом госпитализируют в стационары онкологических научно-исследовательских институтов или их клинических баз для попытки лекарственной противоопухолевой терапии новыми препаратами, проходящими клиническое изучение. Разумеется, что для этой цели нельзя концентрировать тяжелобольных в одних палатах.

Выписка из больницы онкологических больных, подвергавшихся симптоматической терапии,— далеко не формальный акт. Прежде всего она может быть обусловлена отчетливым эффектом лечения. Если сам больной настоятельно

требует выписки, то целесообразно не одно официальное согласие врача на эту просьбу, а и выявление ее действительных мотивов: истинного улучшения состояния и повышения активности больного или других причин (семейные обстоятельства, условия пребывания в стационаре, желание быть переведенным в другую палату и др.). Точные сведения по мотивам просьбы больного относительно выписки имеют немаловажное значение для дальнейшего контакта с ним. Выписка больного безусловно должна быть согласована с родственниками и тщательно оценена с точки зрения транспортабельности больного во избежание катастрофических ситуаций в дороге и в ближайшие часы по возвращении его домой.

Из сказанного следует, что госпитализация больных с распространенным опухолевым процессом для симптоматической терапии имеет и свои недостатки. Нарушение жизненного стереотипа, отсутствие привычных условий комфорта, необходимость адаптации к новой обстановке — все это на время выбивает больных из колеи и является дополнительной тяжелой психологической нагрузкой, вызывающей эмоциональное напряжение и невротические реакции. Вот почему врач (как правило, участковый терапевт), курирующий тяжелого онкологического больного, сколь ни сильна его установка на госпитализацию «трудного» больного, должен себе ясно представить ожидаемый результат стационарного лечения. Тщательно обдуманые рекомендации относительно гигиенических мероприятий в домашних условиях, рационального питания и режима могут принести больше пользы больному, чем поспешная госпитализация в общесоматический и даже онкологический стационар. Об этом во всяком случае всегда нужно помнить.

Больные в претерминальном и терминальном состоянии, находятся ли они в стационаре или в домашних условиях, создают для врача дополнительно достаточно сложные деонтологические проблемы. Они нуждаются в психологической поддержке врача даже на фоне неэффективных терапевтических мероприятий. До самого конца необходимо вселять в больного надежду на благоприятный исход. Однако «регулирование» поведения больного по мере приближения летального исхода возможно лишь в том случае, когда между врачом и больным устанавливается прочный контакт за время предыдущего лечения. С особой остротой должен быть поставлен вопрос о недопустимости самоотстранения врача от больного, что еще, к сожалению, случается даже тогда, когда между ними в прошлом были устойчивые доверительные отношения. Правда, как отмечают Р. Конечный и М. Боухал (1974), большинство больных умирают спокойно, так как в результате сильного физического и психического истощения они не способны полностью осознать свое положение (особенно, если больной находится в сонливом или коматозном состоянии). Беспокойство, тревога, страх скорее являются одним из признаков функциональных нарушений нервной системы в связи с заболеванием, чем осознанием своего состояния.

Необходимо облегчать участь больного в стационаре возможно более частым посещением его врачом, тактичным обращением, разрешением более частых посещений родственников и друзей и участием их в уходе за больным. Частые контакты больного с врачом в этот период, выполнение его мелких желаний, например назначение анальгетиков по первой же просьбе,— все это высоко ценится обреченным больным.

Иногда, как сказано выше, у больных в терминальной фазе опухолевого процесса наблюдаются явления депрессии, раздражение в отношении медицинского персонала и семьи. Указанные реакции нередко сочетаются и перемежаются. Больные часто негодуют на медицинский персонал, использующий в общении с ними элементы юмора как противовес отчаянию больного. Серьезное и участливое отношение, реально проявляющееся заботой,— единственная возможность помочь больному в самой последней фазе болезни. Общение с такими больными требует от врача максимальной выдержки. Как указывают Б. М. Шубин и Ю. Я. Грицман (1978), с ними приходится «играть роль без выходных и антрактов».

Одна из сложнейших деонтологических и морально-этических проблем касается пределов мероприятий по реанимации больных с распространенным опухолевым процессом. Если участковые врачи, проводящие симптоматическую терапию, относительно редко контактируют с обреченным больным, то дежурным врачам больниц, а также скорой и неотложной помощи систематически приходится сталкиваться с дилеммой: проводить ли интенсивную терапию этим больным. Несомненно, реаниматология обладает в настоящее время большими возможностями. Однако вопрос о проведении реанимации больных злокачественными новообразованиями в терминальной стадии процесса нельзя решать однозначно. Так, у этих больных могут развиваться острые, но обратимые патологические состояния, обусловленные осложнением основного и даже сопутствующего заболевания и требующие проведения активных лечебных мероприятий. К ним относятся прежде всего нарушения минерального обмена (гиперкальциемия, гипонатрийхлоремия с развитием комы), коматозные состояния в связи с передозировкой барбитуратов и других нейротропных средств, кровотечения, острая дыхательная недостаточность (обусловленная, например, быстрым скоплением экссудата в плевральных полостях или пневмонией), острый инфаркт миокарда. Неоказание в полном объеме необходимой помощи, способной продлить жизнь таким больным, равносильно нарушению врачебного долга.

Как отмечает А. П. Зильбер (1978), рассматривающий этическую сторону вопроса о проведении реанимационных мероприятий в «безнадежных» случаях, первое впечатление врача о безнадежности ситуации может быть ошибочным. Кроме того, если вопрос о реанимации возникает в действительно (по медицинским данным) безнадежных случаях, тона виду у людей, вызвавших врача и присутствующих при этом, она все же должна быть начата, поскольку появление врача олицетворяет медицину, в гуманистических основах которой нельзя допускать даже малейшего элемента разочарования. Тем не менее, как справедливо подчеркивает А. П. Зильбер, реанимационные мероприятия должны продлевать жизнь, а не затягивать умирание. Исходя из этого, решение о целесообразности интенсивной терапии больных с распространенным опухолевым процессом, особенно погибающих при явлениях кахексии, поражении метастазами жизненно важных органов (мозг, печень и др.) в значительной степени зависит от опыта врача, умения оценить клиническую картину в целом, не ограничиваясь констатацией факта генерализации злокачественного новообразования, «от которого больной все равно должен умереть».

Очевидно, таким образом, что психологические и деонтологические аспекты проведения симптоматического лечения при распространенных формах злокачественных новообразований включают целый комплекс факторов и условий, существенно влияющих на его успешность. Учет всех этих факторов и условий далеко не так прост и к тому же является лишь частным случаем общих сложных деонтологических проблем, возникающих при оказании лечебной помощи трем основным группам онкологических больных: а) с обнаруженной ранней онкопатологией, без существенных жалоб и с перспективой клинического излечения, зачастую правда в результате «калечащих» операций; б) с клиникой злокачественного ново-

образования, подлежащего специальному противоопухолевому лечению и в) тем, которым показана только симптоматическая терапия [Петерсон Б. Е., 1983].

Несмотря на имеющиеся трудности, успешному использованию на практике принципов науки о долге врача при проведении симптоматической терапии больным злокачественными новообразованиями несомненно способствует появление в последние годы, помимо упомянутых выше, фундаментальных работ отечественных авторов, в которых глубоко и всесторонне рассматриваются вопросы деонтологических ошибок [Грицман Ю. Я., 1981] и психологии больных с различной степенью распространения опухолевого процесса [Петерсон Б. Е., 1983]. Совершенно очевидно, что деонтологические вопросы проведения симптоматической терапии при злокачественных новообразованиях касаются и среднего медицинского персонала — медсестер стационаров, поликлиник, патронажных онкологических сестер. Определенная специфика деонтологических задач указанных категорий медицинских работников и подробные рекомендации удачно представлены в специальных руководствах [Глебова М. И., Вирин И. Я., 1982; Матвеев В. Ф., 1984]. Не лишне подчеркнуть, что врачей и средних медицинских работников в реализации деонтологических принципов симптоматической терапии при злокачественных новообразованиях объединяет единая цель — не допустить, чтобы больной с распространенным опухолевым процессом, по выражению Б. Е. Петерсона в его посмертной публикации (1983), «фактически уходил из жизни задолго до физической гибели».

Глава III

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

В предыдущей главе показано, что ситуация, в которую попадают онкологические больные, особенно с распространенным опухолевым процессом, подлежащие лишь паллиативной химиогормонотерапии или же исключительно симптоматическому лечению, является фактором, вызывающим тяжелый эмоциональный стресс. Диагноз рака является для больного мощной стрессорирующей нагрузкой, по сравнению с диагнозом любого другого заболевания, особенно, если больной знает или догадывается о невозможности по тем или иным причинам радикального лечения. Можно без преувеличения сказать, что коррекция подобных нарушений в психоэмоциональной сфере является одной из самых актуальных задач симптоматической терапии, облегчая проведение других лечебных мероприятий, таких как борьба с болевым синдромом, компенсирование расстройств питания и других ведущих проявлений генерализации опухолевого процесса.

В современной онкологии отмечается известная диспропорция между все усложняющимися методами специального противоопухолевого лечения и недостаточностью знаний о характере, особенностях и степени выраженности реакций со стороны психики онкологических больных вообще и тем более больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях. Значение таких реакций подчас не привлекает достаточно пристального внимания специалистов-онкологов, чьи усилия главным образом сосредоточены на соматических аспектах страдания [Гхостов А. Ш., Артюшенко Ю. В., 1983].

Постоянное эмоциональное напряжение онкологических больных, ведущее к психосоциальной дезадаптации, вызывается и поддерживается многочисленными факторами. Особый характер заболевания, требующий после выписки из стационара практически пожизненного наблюдения онколога, рождает мысли о неизлеченности. У многих больных отмечаются последствия перенесенной операции (радикальной или паллиативной), носящей подчас калечащий характер [Серебрякова Р. О., Аменицкая С. В., 1983].

Классификация нервно-психических нарушений у больных с распространенным опухолевым процессом встречает значительные трудности, связанные с дифференциальной диагностикой на основе своеобразной симптоматики, необходимостью учета тех переживаний, которые могли возникнуть на самых разных этапах — диагностическом, поликлиническом, при первичном поступлении в стационар, предоперационном, послеоперационном, в период выписки из стационара и нашли отражение в последующих далеко зашедших стадиях развития новообразования. Достаточно сложным является также анализ упомянутых нарушений в каждом конкретном случае с точки зрения их этиопатогенеза.

Тем не менее накопленный опыт позволяет в некоторой степени условно разделить изменения в нервно-психической сфере у онкологических больных, как это показано в табл. 2, на 3 группы: а) чисто психогенные, б) преимущественно соматогенные и в) смешанные психогенно-соматогенные у больных с распространенными формами злокачественных новообразований. В случае появления выраженных психоневрологических нарушений прежде всего приходится думать о метастазах опухоли в головной мозг, наиболее часто наблюдающихся при раке легкого (главным образом, мелкоочечном), молочной железы, органов желудочно-кишечного тракта, предстательной железы, меланоме.

Таблица 2.

Причины нарушений в психоэмоциональной сфере у больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях

Характеристика нарушений	Причины развития
I. Психогенные	
А. Ятрогенные	Острый или хронический эмоциональный стресс в связи с неблагоприятной информацией, исходящей от медицинского персонала о характере заболевания, неблагоприятном прогно-

	зе, невозможности радикального лечения
Б. Ситуационные	Острый или хронический эмоциональный стресс в связи с витальными переживаниями больного (госпитализация в онкоуч-реждение, неизбежность операции, прогрессирующее ухудшение самочувствия, несмотря на проводимое лечение и т. д.)
II. Соматогенные	
А. Общие опухолевые	Боль, опухолевая интоксикация, кахексия и др.
Б. Паранеопластические	Дегенеративные и иные паранеопластические изменения центральной нервной системы
Г. Органические неспецифические	Сосудистые и иные хронические заболевания головного мозга
III. Смешанные	
А. С преобладанием психогенных факторов Б. С преобладанием соматогенных факторов	Различные сочетания указанных выше причин

При отсутствии метастазов опухоли в головной мозг психические нарушения у больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях носят смешанный характер и определяются как соматическими, так и психогенными факторами одновременно, хотя выраженность каждого из них может быть различной. Выделение «ведущего звена» в происхождении того или иного синдрома является принципиально важным, поскольку это позволяет проводить коррекцию психоэмоциональных нарушений более целенаправленно (включение в комплекс терапевтических мероприятий дезинтоксигирующих средств, адекватная аналгезия, применение сосудорасширяющих или улучшающих метаболизм мозговой ткани препаратов и др.). Из смешанных психогенно-соматогенных нарушений у больных с распространенными формами злокачественных новообразований наиболее выражены по специфике симптомов изменения, достигающие уровня психоза.

Психозы у больных злокачественными новообразованиями представляются неоднородными по своей природе уже хотя бы потому, что включают в себя различные этиологические факторы. В случаях диссеминированных форм опухолей допустимо выделять интоксикационные психозы, связанные с осложнениями основного заболевания инфекцией, последствиями химиогормоно- и лучевой терапии. В терминальных стадиях сам распространенный опухолевый процесс способен обусловить интоксикацию, влияющую на психику больного.

Упадок питания, кахексия способствуют развитию таких состояний, которые описываются как психозы истощения. Попытка выделения в подобной ситуации конкретного этиопатогенетического фактора зачастую представляется сложной, поскольку у каждого больного имеются те или иные приводящие моменты, формирующие психозы. Так, в некоторых случаях злоупотребления в прошлом алкоголем, профессиональные интоксикации, травмы головы, хронические инфекции, склероз сосудов головного мозга накладывают свой отпечаток на развивающуюся клиническую картину. В связи с этим обстоятельством целесообразно описать лишь типичные нарушения, наблюдаемые у больных, тем более, что перечисленные патологические факторы чаще выступают вместе.

Особенностью психозов при распространенном опухолевом процессе, как справедливо было замечено [Ромасенко В. А., Скворцов К. А., 1969], является то, что психотическая картина, приближающаяся к стандартной форме экзогенного типа реакций, нестойка, носит ремиттирующий характер, временами больной «приходит в себя» и правильно оценивает происходящее. Амения (спутанность сознания) чередуется с истощаемостью и оглушенностью. Течение психоза обычно непродолжительно и назначение дезинтоксикационной терапии, а также седуксена (сибазона) в больших дозах (до 60 мг) купируют эти явления. В более легких «смазанных» случаях достаточно введения седуксена до 30 мг (разовая доза) внутривенно, чтобы ликвидировать психотическую симптоматику. Следует отметить, что делириозно-аментивный синдром, описанный в терминальной стадии заболевания, встречается крайне редко, что в настоящее время возможно связать с широким применением психофармакологических препаратов.

Интоксикационные психозы в онкологической клинике и в особенности при диссеминированных формах злокачественных опухолей имеют явно выраженную депрессивно-ипохондрическую окраску. Больные становятся угнетенными, заторможенными, теряют контакт с окружающими, высказывают витально-окрашенные идеи бесперспективности, обреченности, малоценности, а нередко и вины. Эпизодически можно наблюдать вспышки возбуждения, сопровождающиеся страхом и тревогой. В это время появляется особая опасность суицидальных попыток. В отдельных случаях больные интерпретируют поведение окружающих как резко негативное, считают, что их осуждают за малодушие. Имеют место единичные вербальные галлюцинации — похоронный звон колокола, «голоса», ругающие больного, звучащие мысли, повторяющиеся «конец, конец» [Grady M., 1975].

В менее выраженных случаях можно отметить появление дисфорических эпизодов, когда раздражительность больных проявляется в гневных вспышках, неадекватном отношении к медицинскому персоналу. Наряду с фиксацией внимания на собственном самочувствии появляются паранойальные идеи в адрес врачей, которые «неправильно лечат», «запустили болезнь», и т. д. В качестве специфики нарушений у этих больных следует отметить, что все перечисленные выше явления развиваются на фоне выраженной астении с явной ипохондрической окраской переживаний. В подобных случаях проводится лечение антидепрессантами (амитриптилином до 100 мг в сутки) и транквилизаторами (обычно седуксеном по 20—40 мг внутрь) [Бажин Е. Ф., Гнездилов А. В., 1983]. Здесь, как и при других психоэмоциональных нарушениях применение психотропных средств ограничивается периодом полного купирования клинической симптоматики с постепенной их отменой в течение 1—2 нед.

Как вариант нарушений, доходящих до психоза, у больных с далеко зашедшим опухолевым процессом можно выделить состояния так называемого «бормочущего» тихого делирия. Основным признаком, характеризующим клиническую

картину, является постоянное колебание состояния сознания. Оглушенность, дремотность, в различной степени выраженные внешне, оцениваемые как астенический апатический ступор, не соответствуют внутренней жизни, которая наполнена сновидными картинками, воспоминаниями, фантазиями, получающими характер объективности. Теряется представление о времени, возникают иллюзорные и даже галлюцинарные переживания. Действительность подвергается искажению, сужению. Отмечаются наплывы мыслей, текущих одна за другой без четкой детерминированности, по случайным ассоциациям. Эмоциональная жизнь мерцает, периодически прерываясь тревогой, настороженностью. Основной фон настроения — отрицательный, тоскливый. Назначение легких стимулирующих средств, обладающих антидепрессивным действием (амитриптилин по 25 мг 3 раза в день, хлорацетин по 0,15 г 3 раза в день), а также транквилизаторов типа триоксазина, мепробамата или их сочетаний нередко купируют картину описанных состояний, особенно с одновременным назначением общеукрепляющего лечения, в частности витаминотерапии.

Чисто (или преимущественно) психогенные реакции больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях и их лечение не могут рассматриваться в отрыве от характеристики личностных особенностей пациента, типов эмоциональных сдвигов и их динамики на более ранних стадиях опухолевого заболевания. Известно, что ряд больных на диагностическом этапе считаются вполнекурабельными, назначаются на радикальную операцию, во время которой устанавливается генерализация процесса и показания по существу только к симптоматическому лечению. У таких больных нельзя отметить каких-либо специфических отклонений в психической сфере, кроме нарастающей астении, связанной с распространением опухолевого процесса.

Память о существовании так называемых отставленных реакций, когда стрессорная ситуация получает разрядку, не совпадая по времени с психической травмой, целесообразно иметь представление о психогенных реакциях с самого начала, т. е. с момента постановки онкологического диагноза. В острой психотравмирующей ситуации, определяемой такими факторами, как диагноз рака, несущий угрозу жизни, страх калечащей операции, инвалидизация, разрыв социальных контактов, каждый из них играет свою роль в патогенезе психогенных реакций. Однако у больных существует так называемая психологическая защита — комплекс доводов, убеждений, поддерживающий относительную стабильность психической сферы. Необходимо отметить, что в этом комплексе важное значение имеет фактор веры врачу, на котором строится психологический «иммунитет» больного. У многих больных прослеживается динамика указанных установок, совершающих своеобразный круг, но на первых этапах можно в подавляющем большинстве случаев фиксировать положительную установку — «период веры».

Больные после переживания страха встречи с онкологической службой подчас сознательно убеждают себя или дают себя убедить в том, что у них доброкачественное заболевание, «во всяком случае не рак». Как ни парадоксально, больные, которым отказано в стационарном лечении в связи с распространенностью опухолевого процесса, дольше сохраняют иллюзию благополучия, чем тем, кто прошел через онкологический стационар. Однако дальнейшая тактика врача, недоговоренности, назначение химиотерапии, ухудшение самочувствия, нередко знакомство по справочникам с назначенным цитостатическим препаратом или «просвещение» со стороны других онкологических больных порождают второй период — «период неуверенности». Больные начинают просить врача сказать им правду, обращаются к различным специалистам, ищут «самые верные средства». Перемены состояния или открытие истины о своем диагнозе нередко приводят больного в третий период — «период паники». Он характеризуется поисками «чуда». Аффективная логика вытесняет логику разума и больной бросается на поиски чудодейственных средств, обращается к целителям, иногда к служителям культа, может прервать связь с лечащим врачом-онкологом. Если этот период не затягивается, то ему на смену с неизбежностью приходит следующий период — «период восстановления веры врачу». Больной, смирившись с диагнозом и признав авторитет врача, возвращается и вручает врачу свою судьбу.

Сложность элементов психологической защиты, их хрупкость и в то же время необходимость должен учитывать каждый врач, имеющий дело с онкологическими больными. Очень плохо, когда у больного должна выработаться психологическая защита от врача, например, говорящего правду, без учета возможностей перенести ее или когда возникает необходимость защиты от родственников, не владеющих своими эмоциями, не говоря уже о комплексе психологической защиты от окружающих, от которых приходится скрывать свою болезнь [Grady M., 1975].

Изучение психического состояния онкологических больных показывает, что у всех больных и на всех этапах лечения наблюдаются определенные психогенные реакции, различающиеся, однако, как по своим клиническим проявлениям, так и по степени выраженности. Не будет ошибочным заключение, что практически нет ни одного больного, который остался бы равнодушным к факту наличия у него злокачественной опухоли. По степени глубины психогенные реакции представляется возможным разделить на 3 типа. Реакции легкой степени, при которых отмечаются относительно нерезко выраженные расстройства, представляют собой адекватную форму психогенных реакций, приближающихся к невротическому уровню. Эти реакции относительно легко купируются, причем основным способом воздействия является психотерапия. При реакциях тяжелой степени сила переживаний достигает степени выраженной невротической, а подчас и психотической симптоматики, что требует применения психофармакологических препаратов, на фоне действия которых проводится психотерапия. Реакции средней степени характеризуются расстройствами, по своей интенсивности занимающими промежуточное положение. Лечебная тактика здесь включает сочетанное применение психофармакологических препаратов и психотерапии;

Клиника психогенных реакций, по сути неспецифических и наблюдающихся у больных злокачественными опухолями не только в далеко зашедших, но и других стадиях, как это видно из табл. 3, состоит из 10 основных синдромов. Перечисленные в таблице клинические разновидности синдромов могут быть сведены к констатации основных психопатологических симптомов: тревоги, сниженного настроения, астеничности, ипохондричности, апатии, дисфории. Именно эти симптомы, как основные в том или ином синдроме, должны служить ориентиром и для оценки степени выраженности психогенной реакции и для выбора купирующего воздействия.

Прослеживается определенная связь между особенностями преморбидной личности онкологического больного (тем или иным ее типом) и клинической картиной развивающихся психогенных расстройств. Понятие «преморбид» или «преморбидная личность» прочно вошло в психиатрическую и психоневрологическую клинику. Под ним подразумеваются особенности, свойственные личности человека до развития психоневрологических нарушений, возникающих в связи с опухолевым заболеванием. Учет преморбиды, как будет показано ниже, является важным в практическом отношении: он может

служить достаточно точным прогностическим ориентиром в отношении степени интенсивности психогенных реакций, выбора наиболее адекватного способа терапии и др.

Таблица 3.

Характеристика психогенных реакций у онкологических больных

Синдромы	Основные признаки
Частые	
1. Тревожно-депрессивный	Тревога, доходящая до страха, ощущение безнадежности
2. Тревожно-ипохондрический	Тревога, страх, фиксация на своих ощущениях, канцерофобия
3. Дисфорический	Тоскливо-злобно-мрачное настроение, конфликтность, раздражительность, вспышки гнева
Редкие	
4. Астено-депрессивный	Слабость, сниженное настроение, неверие в свои силы
5. Обсессивно-фобический	Страх, навязчивые представления о смерти, страданиях
6. Апатический	Вялость, безучастность к своей судьбе, отсутствие интереса к лечению
7. Деперсонализационно-дереализационный	Утрата ощущения реальности и самого себя, удовлетворения от еды, сна и т. п.
8. Астено-ипохондрический	Подавленность, ощущение полной обреченности, фиксация только на своем самочувствии
9. Параноидный	Подозрительность, настороженность, бредовая трактовка ситуации
10. Эйфорический	Повышенное настроение, неоправданный ситуацией оптимизм

Среди онкологических больных могут быть отмечены несколько типов личностных особенностей, известных по классификации П. Б. Ганнушкина (1933) и широко употребляемых в современной так называемой пограничной психиатрии [Личко А. Е., 1977; Ушаков Г. К., 1978]. Имеются в виду, как правило, не психопатии или выраженные акцентуации характера, а скорее преимущественный тип так называемой личностной стигматизации. Лечащий врач-онколог, вступая в первый же контакт с больным, должен составить для себя впечатление о преморбиде пациента, основываясь на следующих общих характеристиках. Так называемые синтонные, открытые больные отличаются в преморбиде такими чертами, как общительность, «сердечность», преобладанием в психической жизни эмоциональной сферы. Для них при заболевании раком характерны относительно адекватные формы психогенных реакций (астено-депрессивные, астено-ипохондрические), которые, как правило, не достигают значительной степени выраженности и являются относительно устойчивыми. Указанная категория больных весьма чувствительна к психотерапевтическому вмешательству и сравнительно легко адаптируется.

Так называемые шизоидные больные характеризуются в преморбиде чертами замкнутости, сдержанности, известной отгороженности, преобладанием интеллектуализированных интересов. При развитии психогенных реакций у них можно отметить определенную склонность к образованию сверхценных и бредоподобных идей, явлений ухода в себя, самоизоляции, суицидальных тенденций. Психогенные реакции у данной категории онкологических больных отличаются своей стойкостью и ригидностью, они сравнительно трудно поддаются купированию.

Типу так называемых возбудимых больных в преморбиде присущи импульсивность, вспыльчивость, взрывчатость, а кроме того известная торпидность, вязкость, мелочность и педантичность. Эти больные, близкие по своим личностным особенностям к так называемым эпилептоидам, чаще всего выявляют психогенные реакции в виде раздражительности, озлобленности, вплоть до агрессивности, которые для своего купирования требуют обязательного применения «больших» транквилизаторов.

«Истероидные» в преморбиде больные выделяются демонстративностью поведения, театральностью, преувеличением эффектов вплоть до гротескности. У больных данной группы в качестве психогенных реакций отмечаются деперсонализационно-дереализационные расстройства. Несмотря на яркость и красочность переживаний, онкологические больные с указанными личностными особенностями легче других справляются с психотравмирующими обстоятельствами.

«Тревожно-мнительные» больные характеризуются наличием тревожности, мнительности, склонности постоянно переоценивать степень тяжести любой жизненной ситуации. При развитии опухолевого заболевания и особенно в распространенной форме у этих лиц возникают наиболее тяжелые психогенные реакции, протекающие с тревожно-депрессивной или обсессивно-фобической симптоматикой, крайне торпидной к любому терапевтическому вмешательству.

На формирование психогенных реакций, наблюдающихся у онкологических больных, и, в особенности в период симптоматического лечения, помимо преморбидных личностных особенностей, определенное влияние оказывает и ряд других факторов, к числу которых относятся пол, возраст, уровень образования и первичная локализация опухолевого процесса. Можно определенно сказать, что в среднем у мужчин при известии о наличии опухолевого заболевания наблюдается относительно большая драматичность эмоционального срыва, ведущая к возникновению психогенных реакций, отличающихся значительной степенью тяжести. И мужчины и женщины относительно молодого возраста (до 40 лет) дают более тяжелые психогенные реакции, чем пациенты старшего и, в особенности, старческого возраста. Глубина психогенных реакций обнаруживает также положительную корреляцию с высоким уровнем образования и общей культуры.

Большое значение в формировании психогенных реакций имеет локализация опухоли как фактора, определяющего характер оперативного вмешательства и его последствия. Калечащая, инвалидизирующая операция является эмоционально

мощным отрицательным фактором. В особенности это касается таких операций, как мастэктомия, ампутация конечности, наложение противоестественного заднего прохода.

У больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях, как и у ряда подлежащих радикальному или паллиативному лечению, наиболее часто психогенные реакции проявляются в виде тревожно-депрессивного синдрома, характеризующегося общим беспокойством, выраженной тревогой, иногда достигающей степени страха, ощущением полнейшей безнадежности и бесперспективности существования, мыслями о неизбежной скорой и мучительной смерти. Следует отметить, что у тех больных, преморбид которых отличался стеничностью, активностью, в клинической картине обычно преобладают тревога и страх, в то время как у астенических, пассивных субъектов на первый план выступает депрессивная симптоматика.

Возникновение тревожно-депрессивной симптоматики требует применения психофармакологических средств. При преобладании тревожного компонента показано назначение седуксена (20—30 мг/сут), элениума (до 60 мг/сут). При выраженной тревоге может быть рекомендовано назначение тизерцина (до 50 мг/сут), особенно в тех случаях, где имеются расстройства сна. Если эффект недостаточен, а также при двигательном беспокойстве, переходящем в психомоторное возбуждение, показано назначение галоперидола (до 10 мг/сут). В тех случаях, где имеет место переход чувства тревоги в страх, необходимо назначение аминазина (до 100—150 мг/сут). При преобладании депрессивного компонента целесообразно применение антидепрессантов широкого спектра действия, в частности, amitриптилина (до 100—150 мг/сут).

Второе место по частоте возникновения принадлежит психогенной реакции, протекающей в форме дисфорического синдрома и проявляющейся в тоскливо-злобном настроении. Больные, в особенности предполагающие по действиям врача отказ от специального лечения и возможность симптоматической терапии, становятся мрачными, раздражительными по малейшему поводу. Зачастую и без всякого повода у них возникают вспышки гнева, ярости, злобы, ведущие иногда к проявлению агрессии, направленной на ближайшее окружение больного (семья, сотрудники по работе), в том числе и медицинский персонал. За «фасадом» злобы и агрессии нередко скрываются тревога и страх. После такой вспышки ярости больные, как правило, на некоторое время успокаиваются. Дисфорические расстройства обычно развиваются как вид психогенной реакции у лиц, преморбид которых характеризуется чертами возбудимости, взрывчатости, безудержности. Дисфорические проявления при достаточно выраженной симптоматике требуют назначения нейролептиков: дроперидола (до 10 мг/сут), трифтазина (до 10 мг/сут), аминазина (до 100—150 мг/сут). При относительно легких симптомах показано применение седуксена (до 30 мг/сут), элениума (до 60 мг/сут), тазепама (до 30 мг/сут).

Следующее место по частоте возникновения занимают тревожно-ипохондрический и астено-депрессивный синдромы. Психогенные реакции, протекающие с тревожно-ипохондрическими расстройствами, характеризуются тревожным напряжением с постоянной фиксацией внимания на самочувствии, в особенности на ощущениях. У больных отмечается постоянное беспокойство: они ищут и находят особые «неполадки» в организме, обычно ссылаясь при этом на какие-то неотчетливые, неопределенные ощущения, которые интерпретируются ими как свидетельство того, что злокачественная опухоль катастрофически быстро распространяется по всему телу, что диагностика безнадежно запоздала и т. п. К такому виду психогенных реакций тяготеют чаще больные, преморбиду которых свойственны черты тревожной мнительности. Купирование тревожно-ипохондрических расстройств достигается назначением amitриптилина (до 100 мг/сут), хлорпроксена (до 50—75 мг/сут), сонопакса (30—60 мг/сут). В относительно легких случаях достаточно назначения седуксена, элениума либо триокса-зина в дозировках, которые приводились выше, феназепам (10—20 мг/сут).

При астено-депрессивном синдроме обычно наблюдаются подавленность, представления о безнадежности своего состояния, о полной обреченности, сочетающиеся с явлениями истощения, неспособности ни к физическому, ни к психическому напряжению, аффективной лабильностью с преобладанием слезливости. Отмечаются жалобы больных на постоянные головные боли, ощущение разбитости, упорную бессоницу или, наоборот, сонливость. Подобный клинический тип психогенной реакции преимущественно обнаруживается у больных, преморбиду которых были свойственны циклоидные черты. Психофармакологическое воздействие осуществляется применением препаратов антидепрессивного ряда и со стимулирующим эффектом: рекомендуется назначение amitриптилина (до 150 мг/сут), мелипрамина (до 75 мг/сут), хлорацизина (до 90 мг/сут).

К числу сравнительно редко встречающихся состояний относятся обсессивно-фобический, апатический, деперсонализационно-дереализационный, астено-ипохондрический и параноидный симптомокомплексы. Обсессивно-фобическая симптоматика наблюдается преимущественно у тревожно-мнительных субъектов. У больных возникают навязчивые мучительные представления о смерти, о собственных похоронах и т. п. Больные постоянно ищут, но не могут найти удовлетворяющую их «собственную гипотезу» причины возникновения онкологического заболевания, перебирают при этом в памяти все предшествующие обстоятельства личной жизни. Они все время сомневаются в том, не происходит ли какая-либо ошибка в диагностике, которая может привести к катастрофическим последствиям.

Несмотря на редкость подобного состояния, важен тот факт, что при возникновении и развитии обсессивно-фобических расстройств, как правило, речь идет о весьма выраженной симптоматике. Лечение этого симптомокомплекса требует особых усилий и представляет значительные трудности. Здесь необходимо сочетанное применение нейролептиков и антидепрессантов: например, amitриптилина (до 100—150 мг/сут) и трифтазина (до 10 мг/сут), френолона (10—15 мг/сут), этаперазина (4—10 мг/сут).

Апатический синдром, хотя и наблюдается редко, также должен привлекать к себе особое внимание. Его возникновение свидетельствует о чрезвычайно легкой истощаемости компенсаторных механизмов эмоциональной сферы больного. Апатический симптомокомплекс обычно развивается у лиц, преморбид которых характеризуется чертами астении. К клиническим проявлениям этого симптомокомплекса у онкологических больных относятся: общая вялость, заторможенность, безучастность, утрата какого-либо интереса к своей судьбе, в том числе и к таким актуальным вопросам, как срок госпитализации, характер лечения и т. п. Соответственно своему состоянию больные нуждаются в назначении психостимулирующих препаратов: мелипрамина (до 75 мг/сут), хлорацизина (до 90 мг/сут), френолона (5—10 мг/сут).

При развитии деперсонализационно-дереализационного синдрома отмечаются жалобы больных на утрату чувства реальности и яркости чувств, теряется обычное удовлетворение от физиологических актов — сна, приема пищи и т. п. За-

частую больные заявляют: «Я будто оступел, ничего не чувствую», «Все стало мертвым, безжизненным, бесцветным». Больные отмечают, что все происходящее вокруг воспринимается ими как во сне или как имеющее отношение к кому-либо другому. Данная симптоматика в основном наблюдается у истерически стигматизированных субъектов по тяжести переживаний скорее относится к реакциям средней степени. Для купирования этого состояния следует применять антидепрессанты — амитриптилин (100—150 мг/сут) и хлорацезин (до 90 мг/сут). В принципе де-персонализационно-дереализационный синдром не следует подвергать форсированной медикаментозной коррекции в связи с тем, что последний имеет компенсаторное значение и помогает больным переносить ситуацию.

Астено-ипохондрический симптомокомплекс выражается в повышенном внимании к своим телесным ощущениям, сочетающимся с астеническим фоном в виде эмоциональной лабильности, слабости и истощаемости. Для параноидного синдрома характерны подозрительность, настороженность и бредовая трактовка окружающей ситуации и всего происходящего с больным. Терапия этих состояний имеет ряд особенностей. Так, при выраженном астеническом фоне показано назначение стимуляторов (антидепрессантов). При преобладании ипохондричности, основанной на наличии тревоги, целесообразно применение седативных средств. В частности, эффективно применение этаперазина (до 10 мг/сут) или френолона (10—15 мг/сут). Из психотерапевтических мероприятий на этом медикаментозном фоне особенно благоприятна суггестия (внушение). Ее эффект значительно превышает успешность рациональной психотерапии, что, очевидно, связано с психастенической стигматизацией больных, обнаруживающих астено-ипохондрические расстройства.

Развитие параноидных расстройств, обнаруживающих несомненную связь их возникновения с шизоидными особенностями преморбидной личности является показанием к применению нейролептиков типа галоперидола (до 10 мг/сут) или трифтазина (до 10 мг/сут). Психотерапевтическое воздействие при этом виде психогенных реакций малоэффективно.

В отличие от поликлинического периода обследования, устанавливающего генерализацию опухолевого процесса и сопровождающегося у ряда больных перечисленными выше разнообразными психогенными реакциями, в случае первичного поступления в онкологический стационар можно отметить некоторое снижение интенсивности (тяжести), переживаний, связанных с построением компенсаторной системы психологической защиты типа: «Я болен, может быть у меня и злокачественная опухоль, но теперь я нахожусь в специальной больнице под наблюдением высококвалифицированных врачей, которые сделают все возможное, чтобы помочь мне».

Формирование таких установок, их стимулирование и поддержание является на данном этапе важнейшей психотерапевтической задачей и действенным способом борьбы с психогенными реакциями. В этом смысле исключительно важную роль играют беседы лечащего врача, осмотры, назначение и проведение различных исследований, консультативные осмотры другими специалистами, словом всего того, что создает у больного конкретное впечатление активного, тщательного и многостороннего и главное быстрого и оперативного изучения состояния его здоровья, которое необходимо для успешного лечения. И, наоборот, если больной какое-то время остается предоставленным самому себе и не является объектом внимания со стороны медицинского персонала, то это способствует ухудшению его психического состояния, утяжелению степени психогенной реакции.

Эти особенности находятся в теснейшей связи с уже изменившимся по сравнению с предыдущим (диагностическим) этапом содержанием переживаний больных. Прежний панический страх неизбежной тяжелой и мучительной гибели сменяется нетерпением, желанием как можно скорее подвергнуться «радикальному лечению». И каждый час, каждая минута, которая не посвящена больному, кажется ему непростительной и даже преступной «растратой» драгоценного времени на фоне прогрессирования болезни и «быть может именно сейчас как раз тот неповторимый момент, когда болезнь может быть радикально излечена». В условиях стационара при сохранении упомянутой выше структуры психогенных реакций по их основным типам несколько меняется их содержание. Так, при тревожно-депрессивном синдроме тревога главным образом связана с желанием «как можно скорее подвергнуться операции», у больных имеет место страх упустить драгоценное время. Дисфорические переживания представлены обычно выраженным недовольством порядками в отделении, палатах, конфликтами с другими больными и медицинским персоналом, настойчивыми требованиями ускорить сроки лечения, провести дополнительные обследования и т. п. Больные, находясь в тоскливо-зловом настроении, зачастую требуют смены лечащего врача, нередко гнев направляется на родственников; больные заявляют о своем нежелании встречаться с родными, требуют не пускать их в отделение, не сообщать каких-либо сведений о болезни, сроках операции и т. п. Терапия этого состояния требует применения седативных средств, вид и дозировки которых приводились выше.

Содержание переживаний больных при тревожно-ипохондрических расстройствах во время нахождения в стационаре сводится к постоянной тревоге по поводу того, выдержат ли они операцию или другое лечение, каковы будут его последствия. Часто наблюдаются сетования на прежние дурные привычки: курение, злоупотребление спиртными напитками, нерегулярное питание, неполноценный отдых, перегрузки на работе и т. п. В этом многие больные видят истоки своего заболевания. Ипохондричность проявляется в постоянном внимании к своим телесным ощущениям, больные все время ищут и находят у себя все новые и новые симптомы заболевания, якобы свидетельствующие о тотальном поражении всего организма. Лекарственная коррекция тревожно-ипохондрического синдрома, встречающегося в стационаре достаточно редко, проводится, как было отмечено ранее, одновременно с психотерапией. Психотерапия особенно эффективна на фоне приема антидепрессантов (амитриптилина и хлорацезина) и нейролептиков, имеющих активирующий эффект — френолона и этаперазина.

Обсессивно-фобический синдром в период первичного поступления в клинику имеет тенденцию к нарастанию. По выраженности переживаний его следует отнести к тяжелой форме психогенных реакций. У больных отмечается появление навязчивых страхов загрязнения: «заражения» другой формой рака, они сторонятся других больных, постоянно моют руки, стремятся не пользоваться больничными предметами (постельное белье, одежда и т. п.), иногда даже отказываются принимать больничную пищу. Возникают мучительные навязчивые представления о последствиях лечения. Так, в отделениях опухолей желудочно-кишечного тракта, где нередко в результате проделанной операции накладывается искусственный задний проход на передней брюшной стенке и акт дефекации происходит на глазах у других больных, этот фактор играет решающую роль в развитии обсессивно-фобической симптоматики.

При развитии обсессивно-фобических переживаний в стационаре следует рекомендовать комбинированное воздействие на больного. Психотерапия должна проводиться исключительно на фоне приема психотропных препаратов: анти-

депрессантов — амитриптилина (до 100—150 мг/сут), хлорацизина (до 90 мг/сут), которые целесообразно сочетать с транквилизаторами (седуксен или элениум) или психоэнергизирующими нейрореплетиками — френолоном (до 10—15 мг/сут) или этаперазином (до 15 мг/сут). В особо остро протекающих случаях показано применение трифтазина (до 10 мг/сут).

Апатические расстройства также учащаются в стационаре почти вдвое, что указывает на продолжающееся истощение компенсаторных механизмов эмоциональной сферы, вызванное стрессорирующей ситуацией. Клиническая картина апатических расстройств не выявляет каких-либо отличий от наблюдающихся на поликлиническом этапе. Купирование этого состояния достигается применением антидепрессантов, о которых говорилось выше. Психотерапия показана только при некотором повышении активности больных, достигнутом медикаментозным путем, так как в состоянии выраженной апатии она не достигает своей цели.

Астено-ипохондрический и деперсонализационно-дереализационный синдромы у больных стационара по своему клиническому оформлению и коррекции не отличаются от наблюдаемых в амбулаторных условиях, так же как и параноидный синдром, который встречается очень редко.

После паллиативных и эксплоративных хирургических вмешательств у многих больных с распространенными формами злокачественных новообразований, подлежащих в дальнейшем исключительно симптоматическому лечению, резко снижается степень выраженности всех психоэмоциональных расстройств. Это становится тем более заметным, что в ожидании операции отмечается значительный подъем интенсивности психогенных переживаний. Даже часто эксплоративная операция для больных, не знающих об ее характере, приводит к временному облегчению состояния и является своего рода психологическим рубежом, за которым они ожидают вполне благоприятной ситуации. Чувство известного облегчения приводит к тому, что у части больных можно отметить даже развитие эйфорического синдрома. Больные радуются благополучному исходу оперативного вмешательства «избавлению от опухоли», все окружающее представляется им в чрезвычайно оптимистических тонах: они оживлены, многоречивы, повышено общительны, склонны к шуткам, веселью, смеху.

Несмотря на это, все же наиболее часто после эксплоративных и паллиативных операций наблюдается астено-ипохондрический синдром. Возникновение синдрома определяется не только фактом общего спада психического напряжения после длительной стрессорирующей ситуации, но и преувеличенными (не соответствующими реальному состоянию) опасениями за исход послеоперационного периода, страхом перед осложнениями, неуверенностью в том, наладятся ли нарушенные оперативным вмешательством функции организма. Почти также часто наблюдается апатический синдром, очевидно связанный с истощающим влиянием операции. У больных отмечается вялость, безучастность, они говорят о том, что «нет даже сил радоваться успешному исходу операции».

В послеоперационном периоде отмечаются тревожно-ипохондрические расстройства, которые по своим проявлениям близки к астено-ипохондрическим, но вместо астенических проявлений здесь присутствует тревога. Дисфорический синдром может проявиться в послеоперационном периоде в постоянном недовольстве больных результатами операции, жалобами на недостаточное внимание и плохой уход со стороны медицинского персонала. Характер оперативного вмешательства, инвалидизация вызывают у таких больных резкую негативную реакцию; они жалеют, что дали согласие на проведение операции, заявляют, что были введены врачами в заблуждение относительно особенностей лечения и т. п. Тревожно-депрессивный синдром, столь характерный для предыдущих этапов, в послеоперационном периоде наблюдается гораздо реже. На смену прежним опасениям приходят новые: страх по поводу возможных осложнений, инвалидизации, дальнейшего прогноза и т. п. Остальной комплекс психогенных переживаний, к которому относятся обсессивно-фобические, параноидные, деперсонализационно-дереализационные расстройства, на послеоперационном этапе встречается очень редко.

Терапия психогенных реакций периода после эксплоративных и паллиативных операций принципиально не отличается от способов коррекции, изложенных выше. Однако важной особенностью ее является необходимость снижения доз психотропных препаратов примерно на одну треть в связи с послеоперационной астенизацией, наблюдающейся у ряда больных.

Период выписки в психоэмоциональном аспекте создает впечатление относительно самого легкого из всех этапов пребывания больного в онкологическом стационаре. Вполне понятным является то чувство облегчения, которое испытывают больные, когда после всех перенесенных переживаний, связанных с диагностикой и проведенным лечением, они наконец уходят домой. Указанные особенности состояния больных находят свое отражение в том, что при выписке наблюдается наибольшая частота эйфорического состояния, которое по результатам специальных исследований, проведенных в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова МЗ СССР, фиксируется у 14% больных. Тем не менее и на данном этапе представлена вся гамма отрицательных психоэмоциональных реакций больных. Общий взгляд на психогенные реакции в периоде выписки из стационара сразу выявляет заметную ипохондрическую настроенность больных, в особенности не подвергавшихся радикальному лечению, их явную фиксацию на собственных ощущениях, концентрацию внимания и интересов преимущественно на вопросах соматического состояния. Соответственно в этом периоде астено-ипохондрические расстройства, по материалам НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова МЗ СССР, занимают первое место и наблюдаются у 25% больных. К ним примыкают тревожно-ипохондрические (17%), тревожно-депрессивные (7%), апатические (12%) и обсессивно-фобические (3%) переживания.

Те или иные особенности обнаруживаемых психогенных реакций имеют общий источник в неуверенности относительно своего будущего, сомнениях по поводу возможности возобновить работу, тревоге перед возвращением домой, в семье в качестве инвалида. У некоторых пациентов появляется озабоченность и желание как бы скрыть характер своего заболевания от близких, сослуживцев и т. п. В высшей степени психотравмирующими являются мысли о неполном, частичном выздоровлении, так как «радикальных средств излечения от злокачественных новообразований, с их точки зрения, нет». Особенно травмирующим является прием на учет в онкологический диспансер, а также сообщение лечащего врача о предполагаемых в дальнейшем курсах химиотерапии или симптоматической терапии. Сведения о подобных мероприятиях должны даваться больным в максимально щадящей форме: вместе с соответствующими разъяснениями о «профилактическом» смысле подобных назначений. Эти разъяснения должны иметь специальную психотерапевтическую направленность.

Следует иметь в виду, что у части больных, имевших установку на хирургическое лечение, назначение лучевой терапии или курсов цитостатических препаратов вообще вызывает резко негативные реакции с развитием выраженных де-

прессивных переживаний, связанных с мыслями о безнадежности своего положения, о запущенности опухоли, которую «удалить уже нельзя». Больные, которые в момент поступления в стационар не были ориентированы столь категорично или получили недостаточную психотерапевтическую переориентировку со стороны лечащего врача, напротив, воспринимают назначение лекарственного или лучевого лечения как позитивный фактор — «еще не все потеряно», «с болезнью можно справиться и без операции». Исключительную важность этого момента, требующую психотерапевтических усилий врача, трудно переоценить, тем более что предупредить развитие депрессивного синдрома равно сильно профилактике мучительнейших переживаний, а иногда и суицидальных действий.

Все перечисленное дает основание заключить, что больных с выраженной формой психогенных реакций необходимо выписывать из стационара с соответствующей поддерживающей терапией психофармакологическими средствами. В случаях особо устойчивой симптоматики целесообразно направление больного для консультации в психоневрологический диспансер.

Наблюдаемые психогенные реакции у больных, выписанных из онкологического стационара, тесно смыкаются с реакциями у больных, подвергавшихся паллиативной химиотерапии или лучевому лечению в амбулаторных условиях, у больных, которым было отказано в госпитализации и особенно у больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях, получающих симптоматическую терапию на дому.

Клиника психогенных реакций последней группы больных обнаруживает определенное своеобразие. Так, при специальном обследовании, которому была подвергнута эта группа больных после 6—19-месячного пребывания дома, в 64% наблюдений были выявлены характерные нарушения психического состояния (данные НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова МЗ СССР). Внешне подобные нарушения проявляются главным образом как определенное стремление к самоизоляции. Отношение к привычным и любимым прежде развлечениям резко негативно. Попытки со стороны близких людей как-то «расшевелить» больного, как правило, не имеют никакого успеха. Особенно отрицательное отношение вызывают ситуации, обычно связанные с относительно сильными эмоциональными переживаниями — спортивные состязания, остросюжетные фильмы и телепередачи и т. п. Утрачивается интерес и к чисто внутрисемейным делам. Нарушения особенно резко выступают у больных, отличавшихся до заболевания активностью, стеничностью и занимавших лидирующее положение в семье, на службе [Бажин Е. Ф., Гнездилов А. В., 1983].

Необходимо специально подчеркнуть, что перечисленные особенности поведения могут наблюдаться и на фоне вполне удовлетворительного соматического состояния. Они не находятся в непосредственной прямой связи с явлениями физической астенизации, интоксикации, упадка питания и другими соматогенными факторами. На фоне общей подавленности больные, многие из которых прежде никогда не обращались к так называемым серьезным проблемам морально-философского плана, начинают задумываться над такими вопросами, как «зачем живет человек», «в чем смысл жизни» и др. Больные обычно подчеркивают ощущение своего одиночества, изолированности, сетуют на то, что окружающие, даже самые близкие люди не понимают их. Зачастую больные высказывают недоумение и огорчение по поводу того, как и чем они жили прежде и как сейчас живут другие люди — нелепо, глупо, растрчивая время и силы на «сиюминутные пустяки». Переживания, связанные с ощущением одиночества и непонимания, побуждают больных к поискам новых и расширению существующих контактов с медицинскими работниками. Довольно часты заявления типа: «Только белые халаты меня успокаивают, среди них я себя не чувствую лишним, как среди здоровых», «Врачи мне стали ближе, чем семья, где я чужой», «Врачи не смотрят на меня как на живого покойника». Этим, в частности, и объясняется то обстоятельство, что в беседах с больными иногда удается выяснить существенные черты их переживаний, о которых даже и не подозревают близкие люди и члены семьи. Такая позиция онкологических больных по отношению к медицинским работникам подчеркивает их потенциальную доступность психокоррекционным воздействиям и необходимость самого широкого проведения последних.

Постоянная подавленность, тяжело переживаемое одиночество, непонимание со стороны окружающих, мысли о скорой и, возможно, мучительной смерти приводят (правда весьма редко) к возникновению суицидальных намерений. Следует отметить, что наиболее высокая степень развития явлений изоляции и суицидальной тенденции наблюдаются, как правило, у больных, которым были свойственны так называемые шизоидные черты. Относительно меньшую степень подобных расстройств можно отметить у пациентов, преморбид которых отличался чертами синтонности или истероидности. У лиц, в преморбиде возбудимых, довольно часто возникают вспышки озлобленности, гнева и проявлений агрессии. Для задач психопрофилактики подобных состояний чрезвычайно важно отметить, что весь комплекс описанных выше расстройств либо не наблюдается вовсе, либо представлен в весьма легкой форме у больных, встречающих в своей семье тактичное внимание, достаточно ненавязчивое сочувствие, понимание своего состояния и связанных с ним проблем.

Коррекция психогенных реакций на этапе симптоматического лечения при относительно сохраненном соматическом статусе больных представляет значительные трудности, связанные главным образом с организационными моментами — отсутствием при онкологических диспансерах психоневрологов и медицинских психологов. Как указывалось выше, важной психопрофилактической мерой по предупреждению развития явлений изоляции больных является специальная работа, которую следует начинать как можно раньше — еще в стационаре или в амбулаторных условиях. Эта работа прежде всего включает специальное разъяснение семье больного и его ближайшему окружению особенностей возможных нарушений психического состояния и рекомендаций оптимального стиля поведения. Таким же профилактическим мероприятием является возвращение, если это допустимо хотя бы на время, больного в производственный коллектив и по возможности к привычному труду.

Способы корригирования психогенных расстройств у больных с относительно компенсированным соматическим состоянием, подлежащих симптоматической терапии вне стационара, в целом совпадают с рассмотренными выше по отдельным синдромам. Комбинированное воздействие обычно включает применение медикаментозных средств, снижающих напряжение транквилизаторов (седуксен, элениум, тазепам) и антидепрессантов (амитриптилин) в индивидуально подбираемых дозировках, и главное — психотерапевтических мероприятий. Роль последних в настоящих условиях особенно велика, так как больные в этом периоде сравнительно хорошо доступны психотерапии, в том числе и так называемой рациональной, апеллирующей к логике и разуму пациента.

Психотерапия больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях строится на основе общих принципов данного вида лечения и отражает его специфику применительно к онкологической клинике. В част-

ности, одно из основных положений психотерапии — строгая индивидуализация подхода и выбора метода воздействия в приложении к онкологическим больным приобретает особый смысл. Памятуя об этом, можно указать на ряд довольно специфических особенностей в тактике врача по отношению к больным, страдающим злокачественными новообразованиями, включая подлежащих только симптоматической терапии.

Первые контакты с больными должны быть крайне осторожными, так как они направляются на выяснение и изучение его установок. Врач в этом смысле должен занимать выжидательную позицию, предоставляя больному возможность как можно более полно и подробно высказаться. Это позволяет почувствовать и понять ту особую, всегда достаточно тонко индивидуализированную форму «взаимоотношения» больного и его заболевания и, в частности, форму защитной реакции, которую избрал для себя тот или иной пациент. Дальнейшая психотерапевтическая тактика должна быть более определенной и иметь четкое направление. При всем разнообразии психотерапевтических приемов и личностных особенностей больных и независимо от истинного прогноза она ориентируется врачом на выработку активного отношения к заболеванию, веры в выздоровление, надежды «на победу» над болезнью, на борьбу с пассивностью или просто «капитулянтским» настроением.

Другой существенной особенностью психотерапии упомянутой группы онкологических больных является частая необходимость комбинированного подхода: психотерапия должна сочетаться с применением психотропных средств, что прежде всего касается психогенных реакций, протекающих со страхом и депрессией, когда и сам тип реакции и степень ее выраженности (средняя или тяжелая) препятствуют какой-либо успешности психотерапии (больной по существу «не слышит» врача). В таких случаях содержательное общение становится возможным только после соответствующей премедикации.

Особая значимость деонтологического подхода (см. главу II) является другой важной отличительной чертой психотерапии этих больных, и, в частности, подлежащих симптоматическому лечению. Следует особо подчеркнуть, что в онкологии психотерапевтический процесс не является замкнутой, отгороженной системой воздействия. Так, в онкологическом стационаре или поликлинике специализированного онкоучреждения возникает удивительная сплоченность больных в плане самых разнообразных способов получения информации о себе через вопросы других больных. Больные, как правило, очень быстро становятся достаточно хорошо осведомленными вплоть до понимания значений самых завуалированных латинских и других иноязычных выражений. Они проявляют повышенное внимание и чуткость к интонациям врача, его мимике, произвольным жестам. «Стерильность» слова в онкологическом стационаре и поликлинике имеет громадное значение и в этой связи становится понятным, что в психотерапевтическом процессе фактически участвует не только врач, но вольно или невольно весь медицинский персонал, включая сестер и санитарок. Поэтому должна существовать четкая договоренность как среди хирургов, так и среди других специалистов относительно объема информации, которая может попасть к больному различными путями. У онкологических больных имеется представление о том, что врачи редко говорят правду о заболевании. Единая позиция всех медицинских работников (так называемая деонтологическая легенда по Н. Н. Блохину) может и должна преодолевать недоверие больных, ибо последнее является одним из тех факторов, которые препятствуют эффективности психотерапии.

Другая особенность психотерапии любой группы онкологических больных состоит в том, что она должна проводиться постоянно, т. е. на всем протяжении заболевания. На различных этапах болезни может меняться и степень глубины психогенных реакций, их фабула, но ситуация постоянно остается достаточно острой — по существу речь идет об экстремальных условиях существования. Отсюда следует необходимость преемственности психотерапевтической работы, которая предполагает прямой контакт лечащего врача стационара, районного онколога и участкового врача. Последние два специалиста должны быть информированы о проведенной в стационаре психотерапевтической работе, выработанных установках относительно больного и объема информации, которым тот располагает. Данный процесс должен быть особенно строго регламентирован, ибо одно неверное слово может разрушить здание психологической защиты, созданное усилиями всего медицинского коллектива и даже привести к трагическому для больного исходу. Здесь же следует подчеркнуть необходимость вовлечения в психотерапевтическую работу родственников больного, которые обычно получают полный объем информации. Роль семьи исключительно велика в создании определенного психологического климата, влияющего на процессы адаптации онкологического больного [Симонов Н. Н., 1983].

При проведении психотерапии следует учитывать особые отношения, которые устанавливаются между онкологическими больными, с одной стороны, и оперировавшими их хирургами — с другой. Ни один психотерапевт, даже самый опытный и искусный, не обладает таким влиянием и авторитетом в глазах больного как лечащий (и, особенно, оперировавший) врач. Больные полагают, что хирург «видел» непосредственно причину заболевания и поэтому знает о нем, его особенностях, прогнозе и т. д. больше, нежели какой-либо другой специалист. Роль хирурга в осуществлении психотерапевтических мероприятий, таким образом, чрезвычайно высока; несколько бодрящих слов бывшего лечащего врача могут подчас привести к такому психотерапевтическому эффекту, который не достигается долгими беседами с другими специалистами.

Необходимо всегда помнить, что онкологические больные, и в первую очередь не имеющие перспектив радикального лечения, отличаются особой чуткостью в общении: они чувствительны, легко ранимы и обидчивы. Наигранное формальное участие очень часто приводит к обиде; больной гораздо скорее откликается на серьезность позиции врача, чем на бодрую стандартную улыбку. Нужна постоянная внимательность, порой заключающаяся даже в простом, но внимательном выслушивании жалоб и опасений больного, так как для него медицинский работник является особым человеком, в частности, самым желанным и благодарным слушателем.

Все многообразие психотерапевтических методов, применяемых в онкологической клинике, и в частности в симптоматическом лечении больных с распространенными формами опухолевого процесса, может быть разделено на три основных направления: рациональная психотерапия, суггестия (внушение) и отвлекающая психотерапия. Такие вопросы, как, например, патогенетическая обоснованность применения психотерапевтических приемов в лечении психогенных реакций, те или иные варианты психотерапевтической тактики, особенности техники и ряд других аспектов подробно изложены в современных работах отечественных авторов (см. «Руководство по психотерапии»/Под ред. В. Е. Рожнова.— М.: Медицина, 1974). Должны быть акцентированы лишь некоторые моменты, имеющие специальное значение для онкологических больных.

Рациональная психотерапия в условиях стационара может проводиться в форме либо индивидуальных, либо коллективных бесед. В последнем случае, как правило, группа ограничивается больными, находящимися в одной палате. Необходимо подчеркнуть особую важность психологического микроклимата группы. При беседах необходимо является создание неформальной, доверительной и интимной обстановки. В существенной мере это может быть достигнуто недирективным стилем руководства беседой: отсутствие жесткой регламентации, одинаковой возможностью высказаться для всех больных, многообразием тем и пр. Для достижения психотерапевтического эффекта сам характер беседы необходимо направлять по жизнеутверждающему руслу с фиксацией внимания на достижениях современной медицины и подчеркиванием значения активной роли больного в достижении эффекта любого вида терапии.

Психотерапия, основанная на суггестии (внушение и самовнушение), не должна содержать какого-либо отрицания факта наличия заболевания. Ее следует направлять на достижение успокоения больных и выработку уверенности в способности справиться с болезнью, в возможность радикального излечения.

Отвлекающая терапия может применяться в различных видах. Рекомендуется проведение музыкотерапии как отдельного вида психотерапевтического вмешательства, так и в комбинации с внушением. Выполнение посильного труда больными также может рассматриваться как действенное психотерапевтическое мероприятие.

В соответствии с принятым делением больных на пять основных групп с преобладанием тех или иных преморбидных характерологических особенностей могут быть сформулированы и некоторые рекомендации относительно предпочтительности выбора методов психотерапии. Так, группа «шизоидных» субъектов требует скорее рациональной психотерапии, нежели суггестивной или отвлекающей. Следует специально заметить, что у этой категории больных имеется определенная тенденция к созданию собственной версии заболевания, существо которой иногда очень трудно понять. Во всех случаях, однако, для достижения контакта с больными этой группы врач на первых порах должен считаться с подобными версиями и уметь спокойно и заинтересованно выслушивать больного, не вступая с ним в дискуссию, сколько бы нелепо не выглядело существо дела. Нередко эти больные выбирают себе то или иное «доверенное лицо» среди врачей или медицинских сестер, с мнением которого они особенно считаются. Этот выбор подчас совершенно непонятен, но он отличается своей крайней ригидностью и его важно знать, так как такой «доверенный человек», имея очень большое влияние на больного, может и должен быть использован в качестве весьма эффективного инструмента психотерапии.

Прямолинейные, «лобовые» попытки перестроить систему взглядов больных, отличающихся шизоидными особенностями личности (их версию заболевания, прогноза и особенностей необходимого лечения и пр.), обычно обречены на неудачу. Более того, в таких случаях есть риск полной утраты контакта с больным, который тотчас же замыкается в себе, начинает держаться холодно и отчужденно. Рациональная иная тактика — ряд последовательно проводимых бесед, в которых упор делается на специальные знания врача, его научный авторитет и вообще именно на научный подход к данному конкретному случаю заболевания. При этом важно отметить, что употребление в беседе специальных терминов, специфических медицинских выражений, пусть даже малопонятных собеседнику, успокаивают больного, внушают ему доверие, вызывают на откровенную беседу гораздо быстрее и активнее, нежели стремление подробно, доступно и популярно объяснить суть дела.

В группе «синтонных» больных и больных с так называемыми истероидными чертами при проведении психотерапии основной упор делается на эмоциональную поддержку. Можно отметить, что эти больные очень отзывчивы на мягкий задушевный тон, ласковую приветливость, внимательную заинтересованность при разговорах о состоянии здоровья, детальное и участливое обсуждение всех вопросов, беспокоящих больного (служебные, семейные и пр.). Психогенные реакции у данной категории больных обычно проявляются в наиболее адекватных ситуации формах, они часто колеблются по своей интенсивности и для их купирования в одинаковой степени показаны и рациональная и суггестивная виды психотерапии. Больные рассматриваемой группы также являются благодарным объектом для всех видов отвлекающей психотерапии.

Больные, отличающиеся чертами возбудимости (так называемые epileptoидные), требуют пристального внимания психотерапевта в связи с имеющейся реальной угрозой возникновения тяжелых дисфорических реакций, протекающих с агрессивными тенденциями и действиями. В силу личностных особенностей эти больные не могут оставаться пассивными и, хотя бы и фиктивно, они должны участвовать в лечении. Достаточно выраженный психотерапевтический эффект достигается тем, что мощный заряд активности и энергии таких больных искусно направляется по определенному отвлекающему пути. Строгая регламентация распорядка дня (сон, бодрствование, прогулки и т. п.), приема тех или иных препаратов (иногда даже «плацебо», применяемого в психотерапевтических целях), «особых процедур» (ванны, души и т. п.), подробные рекомендации относительно диеты — все это действует весьма положительно. Больные переполняются озабоченностью относительно тщательного выполнения предписаний врача, они пунктуально и педантично следят за соблюдением режима, что и занимает в существенной мере их активность. Дисфорические реакции, возникающие у описываемой категории больных, гораздо легче предотвратить именно таким способом, нежели назначением транквилизаторов или ультимативными требованиями со стороны медицинского персонала.

На психику больных с так называемыми epileptoидными чертами весьма положительно действует авторитет чисто научных атрибутов: они стремятся обязательно быть осматриваемыми профессором, либо специалистами, имеющими ученую степень, с помощью которых легко осуществлять суггестивное влияние. На категорию больных с данными преморбидными особенностями положительно действуют всевозможные инструментальные обследования, выполняемые на сложных приборах, назначение лекарств с незнакомыми названиями и т. п. Подобные психологические особенности могут быть с успехом использованы в психотерапевтической работе.

Больные с чертами тревожной мнительности требуют к себе гораздо большего внимания, нежели другие, так как именно среди них наблюдаются особенно тяжелые по своей интенсивности и характеру проявлений психогенные реакции. Психотерапевтическая тактика применительно к ним должна быть особенно гибкой. Тревно-мнительные субъекты в высшей степени нуждаются в эмоциональной поддержке, которую они ищут не только у медицинского персонала, но и у соседей по палате, знакомых, случайных посетителей и др., что может быть с успехом использовано в психотерапевтическом воздействии на больного. Врач может высказать свое ободряющее мнение и попросить кого-либо как бы невзначай передать и затем напомнить сказанное тревожному больному.

Вопросы психокоррекции у больных распространенными формами злокачественных новообразований в претерминальном и терминальном периоде в общем аспекте были затронуты в главе II при характеристике деонтологических и психологических проблем, возникающих в процессе симптоматической терапии. Необходимо, однако, оговорить, что для осуществления этой трудно выполнимой вследствие неуклонного ухудшения на фоне всех проводимых мероприятий соматического состояния задачи одного психотерапевтического воздействия и умелой моральной поддержки врача бывает, как правило, недостаточно.

Для коррекции нарушений в психоэмоциональной сфере у онкологических больных в претерминальной или терминальной фазе болезни в принципе могут быть использованы описанные выше методы соответственно варианту психопатологического синдрома. Нельзя не видеть, однако, что у данной категории больных эти синдромы выступают не столь ярко, границы между ними оказываются весьма стертыми, причем тесно переплетаются основные эмоции — психологическое одиночество, отчаяние и особенно страх с соматогенными расстройствами и в первую очередь с болью. Комплексная коррекция всего имеющегося у больного или основного патологического симптомокомплекса и прежде всего активная анальгезирующая и седативная симптоматическая терапия с применением психофармакологических и снотворных средств, таким образом, является обязательным компонентом лечебной помощи наряду с психотерапевтическим воздействием.

За исключением некоторых нежелательных сочетаний психотропных средств с опиатами (см. главу VI), больным злокачественными новообразованиями в претерминальном и терминальном периодах могут широко применяться транквилизаторы типа седуксена (диазепам, реланиум) по 10—60 мг/сут внутривенно или внутримышечно, хлордиазепоксид (эленум) внутрь по 15—50 мг/сут и в крайнем случае внутримышечно или внутривенно в тех же дозах.

Практически безопасно применение тазепама (10—40 мг/сут внутрь) и феназепама. Наиболее легко переносится назначение фенибута (0,25—0,75 г внутрь 2—3 раза в день в течение 2—4 нед, внутримышечно по 5—8 мл 2,5% раствора 2—3 раза в день в 3—5 мл 0,25% раствора новокаина, иногда только взрослым не старше 60 лет в той же дозе внутривенно с добавлением 3—5 мл изотонического раствора натрия хлорида). Последний препарат, как и перечисленные выше, уменьшает напряженность, снижает страх, тревогу, улучшает сон и усиливает и удлиняет действие наркотических анальгетиков и снотворных. Порой при преобладании тревожно-депрессивной симптоматики целесообразно прибегать к применению антидепрессантов широкого спектра, из которых самым безопасным с точки зрения сочетания с наркотическими анальгетиками (опиатами) является амитриптилин (по 25 мг/сут с постепенным увеличением дозы на 25—50 мг до суточной дозы 125—175 мг, максимум до 300 мг).

С транквилизаторами, антидепрессантами и опиатами вполне сочетаются широко распространенные седативные средства — беллоид, настойка валерианы или отвар корневища валерианы, настойка пустырника в обычных дозах. Большей частью седативные средства используют для усиления в комбинациях со снотворными (барбитураты) и обезболивающими (опиаты), как, например, в следующих прописях:

1. Rp. Sol. Natrii bromidi 3% — 200,0
Sol. Kalii bromidi 3% — 200,0
Medinali 6,0
Codeini phosphatis 0,3
T-rae Valerianae 6,0
Coffeini natrio-benzoatis 0,3
M.D.S. по 1 столовой ложке на ночь (перед употреблением взбалтывать)
2. Rp. Sol. Natrii bromidi 2% — 200,0
Sol. Kalii bromidi 2% — 200,0
Medinali 6,0
Coffeini natrio-benzoatis 1,0
T-rae Valerianae 16,0
Codeini phosphatis 0,3
M.D.S. по 1 столовой ложке на ночь (перед употреблением взбалтывать)

Во избежание передозировок лекарственных препаратов у ослабленных больных необходимо обратить внимание на то, что в комбинированных прописях, применяемых в коррекции других патологических синдромов, сопутствующих распространенному опухолевому процессу (боли, рвоты и др.), порой содержатся те же средства. Следует принять как принцип симптоматической терапии психоэмоциональных нарушений при злокачественных новообразованиях в далеко зашедших стадиях, не исключая претерминальный и терминальный период заболевания, сопровождение каждого лекарственного назначения соответствующим «словом» врача, что может не только усилить терапевтический эффект, но и создать у больного определенные надежды и ощущение необходимых ему заботы и внимания.

Глава IV

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАХЕКСИИ И ДРУГИХ НАРУШЕНИЙ

ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

Кахексия — прогрессирующее истощение, выраженное в различной степени, но всегда сопровождающееся физической слабостью, снижением аппетита, нарушениями электролитного и водного обмена, отклонениями в гормональном балансе — одно из наиболее общих и характерных последствий распространенного опухолевого процесса.

Основоположник отечественной онкологии Н. Н. Петров (1910) оставил яркое описание клиники этого состояния. Он отметил, что злокачественные опухоли способны вызывать в организме общие расстройства, которые, достигая резкой степени, проявляются в виде кахексии, т. е. «исхудания, бледности покровов, иногда с землисто-серым, желтоватым оттенком, потери аппетита, расстройства пищеварительной и нервной системы...» Близко к этому описанию кахексии при злокачественных опухолях, приводимое И. П. Мищенко (1940): «Страдальческое выражение лица, поразительная бледность, резкое исхудание, западение глазных яблок с синевой под глазами, сухость и понижение тургора кожи, воскообразный, иногда грязно-коричневый цвет ее, отвращение к известным блюдам при сильно пониженном аппетите, угнетенное состояние, едва прощупываемый пульс, бессилие, быстрая утомляемость, затрудненное дыхание, слабый голос, атрофия всех тканей, слабое проявление всех тех жизненных инстинктов, которые регулируются вегетативной нервной системой и эндокринными железами...»

Хорошо известно, что кахексия не является обязательным симптомокомплексом в клинике злокачественного новообразования и в то же время может встречаться при ряде других заболеваний (эндокринные болезни, хронические инфекционные заболевания, тяжелая недостаточность кровообращения, психические нарушения, интоксикации, диэн-цефальный синдром).

Кахексия у онкологических больных не имеет каких-либо специфических черт. Истинные механизмы развития «раковой кахексии», несмотря на демонстративные внешние признаки и установленные лабораторными исследованиями конкретные обменные нарушения, недостаточно ясны, что препятствует их патогенетической коррекции.

Существуют по меньшей мере два объяснения генеза кахексии при злокачественных новообразованиях. Одно из них связывает ее возникновение с чисто механическим фактором — частичным замещением или деструкцией «стратегически» важного органа, другое опирается на предположения о выработке опухолью гипотетических токсинов («токсических гормонов») с системным действием. Обсуждаются возможности утилизации новообразованием веществ, необходимых для поддержания гомеостаза, роль задержки воды и иммунологических расстройств.

Существует мнение, что похудание, представляющее собой один из кардинальных симптомов кахексии, обусловлено резким ограничением поступления пищи из-за снижения аппетита (анорексия) и анатомическими изменениями в желудочно-кишечном тракте (как, например, при раковой инфильтрации слизистой оболочки желудка, тотальном поражении тонкого кишечника при злокачественных лимфомах, частичной кишечной непроходимости и др.), которые приводят к нарушениям всасывания.

Отражением крайних позиций является, в частности, утверждение А. В. Суджана (1973), настаивающего на том, что раковая кахексия — почти исключительно следствие голодания онкологических больных на почве нарушений функций желудочно-кишечного тракта, индуцированных опухолью («кахексия голода»).

Подобная точка зрения едва ли выдерживает критику. Н. Н. Петров (1910, 1947), не отрицая тот факт, что кахексия поражает преимущественно больных с опухолями органов пищеварительного тракта, тем не менее отмечал возможность развития кахексии при небольших новообразованиях, причем с первичной локализацией вне органов желудочно-кишечного тракта.

Таблица 4.

Механизмы развития кахексии при злокачественных новообразованиях

Основные причины нарушения питания							
	Ведущие симптомокомплексы	проявления опухолевого роста	осложнения опухолевого роста	паранеопластические синдромы	осложнения противоопухолевой и симптоматической терапии	расстройства эмоциональной сферы	сопутствующие заболевания (наиболее частые)
Потери белков, углеводов, жиров, электролитов, витаминов и других биологически активных компонентов	Снижение аппетита (анорексия)	Опухолевое поражение слизистой оболочки желудка. Новообразования центральной нервной системы (дна IV желудочка). Эндогенная интоксикация (продуктами распада опухоли и ее обмена). Болевой синдром	Эндогенная интоксикация: инфекция, уремия, нарушение функций печени. Лихорадочная реакция. Запор	Лихорадочная реакция. Гиперкальциемия при миеломе, остеолитических костных метастазах (чаще всего при раке молочной железы) и продукции эктопического паратиреоидного гормона (рак бронха, толстой кишки, яич-	Экзогенная интоксикация (цитостатики, наркотические, анальгетики, барбитураты, некоторые стимулирующие препараты). Общие лучевые реакции. Агастральный синдром (после оперативных вмешательств)	Депрессия, невротические реакции. Нарушения сна. Услов норефлексия	Хронический гастрит (гипацидный, анацидный). Хронические воспалительные заболевания печени и желчных путей

				ников, шейки матки, гипернефрома)			
Потери белков, углеводов, жиров, электролитов, витаминов и других биологически активных компонентов	Механические нарушения процесса питания	Опухолевые поражения полости рта и глотки. Стенозирование опухоли верхних отделов пищеварительного тракта (в том числе пищевода при метастазах в средостении)	Перифокальная воспалительная инфильтрация при ⁴ опухолях пищевода, желудка и кишечника со спазмом гладкой мускулатуры. Грибковые поражения слизистой оболочки полости рта, глотки и пищевода		Послеоперационные рубцовые стенозы при пищеводно-кишечных, пищеводно-желудочных, желудочно-кишечных анастомозах. Лучевой эзофагит. Лучевые повреждения полости рта. Токсический стоматит и эзофагит в результате химиотерапии	Дисфагия истинного происхождения	Дивертикулы пищевода
	Ведущие симптомокомплексы	Основные причины нарушения питания					
		проявления опухолевого роста	осложнения опухолевого роста	паранеопластические синдромы	осложнения противоопухолевой и симптоматической терапии	расстройства эмоциональной сферы	сопутствующие заболевания (наиболее частые)
	Нарушение абсорбции пищи	Опухолевое поражение желудка, кишечника. Множественные метастазы в печень	Нарушения функций печени вследствие эндогенной интоксикации	Амилоидоз тонкого кишечника	Агастральный синдром. Состояние после резекции тонкой кишки	—	Воспалительные заболевания тонкого кишечника
Потери белков, углеводов, жиров, электролитов, витаминов и других биологически активных компонентов	Повышение катаболических процессов	Усиленные распад белков и потребление глюкозы опухолевой тканью («ловушка азота и глюкозы»). Повышение утилизации глюкозы на периферии	Бактериальная инфекция. Лихорадочная реакция («асептическая лихорадка»)	Лихорадочная реакция. Повышенная продукция тиреоидных гормонов (гормонально-активные опухоли щитовидной железы) и эктопического тиростимулирующего гормона (трофобластические опухоли)	Длительное применение глюкокортикоидов, тироидина		Тиреотоксикоз, сахарный диабет
	Повышенная потеря белка и липидов	Распад опухоли, экссудация в серозные полости. Свищи, обусловленные опухолью	Кровотечения	Нефротический синдром. Амилоидоз почек	Послеоперационные кишечные и другие свищи. Экссудаты в серозных полостях (частая эвакуация). Хилоторакс, лимфорея. Амилоидоз почек		Заболевания почек (нефротический синдром)
Потери белков, углеводов, жиров, электролитов, витаминов и других биологически активных компонентов	Рвота	Стеноз дистального отдела пищевода, кардии, привратника и нижележащих отделов желудка	Опухолевые язвы желудка	Гиперкальциемия. Гипонатриемия в результате выработки опухолью эктопического анти-	Рубцовые стенозы пищеварительного тракта. Экзогенная интоксикация (цитостатики, эстрогены, наркотические	Неврологические реакции. Условнорефлекторная рвота	Доброкачественные (язвенные) стенозы привратника, гастрит, холе-
Потери биологически активных компонентов		лудочно-кишечного тракта. Диссеминация по брюшине. Метастазы в мозг. Эндогенная интоксикация продуктами распада и обмена опухоли		диуретического гормона (рак легкого, реже — рак поджелудочной железы)	анальгетики, другие медикаменты). Гиперкальциемия, индуцированная эстрогенотерапией		цистит, хронический панкреатит, дивертикулы пищевода, диафрагмальные грыжи, синдромы Меньера и повышенного внутричерепного давления, уремия, печеночная кома

Потери белков, углеводов, жиров, электролитов, витаминов и других биологически активных компонентов	Понос	Опухолевое поражение тонкой, ободочной кишки, поджелудочной железы и мезентериальных узлов. Нарушение секреции пораженной слизистой оболочки желудка (ахилия)		Поражения кишечника при медуллярном раке щитовидной железы. Амилоидоз тонкого кишечника	Последствия резекции ободочной кишки и тонкого кишечника. Агастральный синдром. Лучевые поражения кишечника. Токсическое действие цитостатиков (преимущественно антиметаболитов). Побочное действие антибиотикотерапии (дисбактериозы)	Нейрогенный понос	Хронический энтероколит, язвенный колит, гастрогенный понос, заболевания поджелудочной железы, гормональные нарушения (тиреотоксикоз, недостаточность парашитовидных желез, сахарный диабет, аллергический понос)
---	-------	---	--	---	--	-------------------	---

В отличие от кахексии при различных неопухолевых заболеваниях, обычно обусловленной какой-либо одной причиной и патогенетическим механизмом, особенности кахексии при злокачественных новообразованиях заключаются, по-видимому, именно в ее полиэтиологичности. Само определение опухолевой кахексии в настоящее время понимается более емко, чем состояние полного истощения, и включает в себя даже умеренное похудание, наблюдаемое у больного при первом обращении к врачу с еще не диагностированным раком [De Wys, 1970].

Схематическое представление о причинах, которые могут привести больных с распространенным опухолевым процессом к кахексии, дает табл. 4, из которой видно, что в генезе кахексии имеют значение самые различные факторы — от непосредственных проявлений опухолевого процесса до сопутствующих заболеваний.

Анорексия (патологическое снижение аппетита) — несомненно одна из важнейших причин кахексии. Понятие анорексии в настоящее время трактуется достаточно широко. Некоторые клиницисты предлагают под анорексией понимать не только понижение аппетита, но и такое состояние, когда при обычном для больного количестве и качестве получаемой пищи питание становится неадекватным «совместным» потребностям организма и опухоли [De Morrison, цит. по De Wys, 1970]. Та или иная степень нарушения аппетита отмечается у большинства больных с распространенным опухолевым процессом. Анорексия проявляется отсутствием чувства голода, тошнотой и полным отвращением к пище. Нередко, особенно в начале заболевания, при опухолях отдельных локализаций возникает избирательное отвращение к определенным видам пищи, к их запаху и вкусу.

Физиологические механизмы аппетита связаны с деятельностью пищевого центра гипоталамуса: его вентромедиальной зоны, ответственной за чувство насыщения, и латеральной зоны, повреждение которой является причиной потери побуждения к приему пищи и питья [Libelt P., Teitelbaum F. цит. по De Wys, 1970]. Огромное значение имеет деятельность коры больших полушарий головного мозга, на которые распространяется активирующее влияние пищевых центров гипоталамической области. Поскольку аппетит является эмоциональным ощущением, связанным со стремлением человека к определенной пище, в его регуляции и нарушениях большую роль играет условнорефлекторная деятельность. Нарушение биохимизма крови (в первую очередь гипогликемии) является пусковым механизмом возникновения аппетита.

Патогенез анорексии при злокачественных новообразованиях недостаточно ясен. Этот, отнюдь не специфический для онкологических больных, симптом явно преобладает при распространенном процессе. Среди предполагаемых причин снижения аппетита при злокачественных новообразованиях в далеко зашедших стадиях на первое место, по-видимому, нужно выдвинуть хроническую эндогенную интоксикацию, нарушающую возбудимость пищевого центра. Гипотеза о существовании «специфического ракового токсина» (в частности, о выработке опухолью подавляющих аппетит лактатов) пока не имеет твердого обоснования [Кавецкий Р. Е., 1977]. Однако существование выраженных и хорошо известных общих симптомов интоксикации, усиливающейся по мере приближения больного злокачественной опухолью к терминальной фазе, не вызывает никаких сомнений.

Рациональное объяснение возможного механизма эндогенной интоксикации приводит Р. Е. Кавецкий (1977). С его точки зрения, поскольку опухолевый рост практически всегда сопровождается распадом клеток, такие хорошо известные продукты глубокой деградации белков, как индол, скатол, крезол, фенолы, полиамины, мочевая кислота, креатинин, способны вызвать достаточно тяжелую интоксикацию. При этом следует учесть, что опухолевый процесс развивается на фоне угнетения функций печени, не обязательно связанных с ее специфическим поражением. В. Г. Рукавишников (1961), пользуясь морфологическими методами исследования, показала, например, что более чем у половины лиц, погибших от различных злокачественных опухолей, в печени наблюдались выраженные атрофические изменения и некрозы.

Действие биологически активных продуктов распада или обмена опухоли может суммироваться с проявлениями интоксикации, вызванной инфекционными и другими осложнениями (уремия при первичном или вторичном поражении почек, гепатит и др.). Заметную роль в происхождении анорексии может играть и экзогенная (медикаментозная) интоксикация цитостатическими препаратами, а также средствами, применяемыми в целях симптоматической терапии. К анорексии ведет нерациональное применение наркотических анальгетиков, вызывающих тошноту и запор, барбитуратов и, наконец, некоторых психостимулирующих средств (эфедрин и другие амфетамины), способствующих высвобождению в мозге норадреналина. Это один из механизмов угнетения аппетита.

В ряду причин, ведущих к нарушению аппетита у онкологических больных, должны быть названы последствия лучевого воздействия в виде выраженных вегетативных реакций.

Не всегда учитывается значение паранеопластических синдромов в развитии анорексии. Последняя между тем оказывается одним из ранних признаков гиперкальциемии, наблюдающейся при множественных остеолитических костных

метастазах (чаще всего при раке молочной железы) или продукции эктопического паратиреоидного гормона злокачественными опухолями (рак легкого, поджелудочной железы, печени, толстой кишки, надпочечника, яичника, влагалища, матки, мочевого пузыря и почки).

Вполне понятны случаи выраженной анорексии при опухолевом поражении желудка, сопутствующей злокачественному новообразованию, и медикаментозном гастрите, а также — пострезекционном синдроме. Боли при приеме пищи, тошнота и другие проявления желудочного дискомфорта по условнорефлекторному механизму могут вызвать стойкое угнетение аппетита.

Существенными в происхождении анорексии при распространенном опухолевом процессе представляются нарушения со стороны эмоциональной сферы (депрессивные и невротические реакции, нарушение сна), а также характер диеты. Целесообразно помнить, что анорексия вплоть до полного отказа от пищи отмечается при довольно редких опухолях (в том числе метастатических) головного мозга в области дна IV желудочка, т. е. в непосредственной близости от «центра аппетита».

Причиной анорексии иногда является сухость слизистой оболочки полости рта, в результате часто наблюдающегося у больных злокачественными новообразованиями понижения саливации. Последнее обстоятельство препятствует ощущению вкуса пищи, нормальному глотанию и, как следствие, ведет к анорексии или усугубляет ее. Для понижения слюноотделения у этой группы больных имеется достаточно много причин: обезвоживание, нарушения электролитного равновесия, прием спазмолитиков и анальгетиков с холинолитическим действием, фенотиазидов, трициклических антидепрессантов, антигистаминных препаратов. К выраженной сухости рта приводит атрофия слизистой и угнетение функции слюнных желез после локального облучения соответствующих анатомических областей и цитостатической терапии (мукозиты). Способствуют этому витаминная недостаточность, поражения слизистой оболочки дрожжевыми грибами, особенно часто проявляющиеся на фоне лечения кортикостероидами, прием антибиотиков, продолжительное отсутствие носового дыхания, длительные ингаляции кислорода через рот.

Изъязвления слизистой (афтозный, язвенный стоматит), гранулоцитопении служат еще более серьезным фактором отказа от пищи и снижения аппетита из-за сильных болей (как впрочем и при выраженных болях с другой локализацией).

При всех трудностях этиологического анализа анорексии и в конкретной клинической ситуации одна или несколько наиболее вероятных причин снижения аппетита у больного с диссеминированным опухолевым процессом все же могут быть установлены с соответствующими выводами о рациональной тактике симптоматической терапии.

Коррекция нарушений аппетита оказывается не столь простой задачей, особенно если принять во внимание разнообразие причин, приводящих к анорексии. К сожалению, арсенал медикаментозных средств, стимулирующих аппетит, ограничен.

Повысить аппетит удается путем применения средств, раздражающих вкусовые рецепторы языка, в результате чего возникает возбуждение афферентных звеньев пищевого центра.

Основными лекарственными агентами, возбуждающими этот механизм появления аппетита, служат горечи, обычно получаемые из растений в виде галеновых препаратов (настойки трав полыни, золототысячника и душицы, листа трилистника) или в форме так называемых аппетитных сборов, а также вкусовые средства (пряности), которые не обладают заметным побочным (раздражающим) действием. Горечи принимают обычно за 10—15 мин до еды. К вкусовым средствам относят тмин, мяту, имбирь, корицу, гвоздику, ваниль, мускатный орех, различные сорта перца, а также горчицы. Пряности содержат различные эфирные масла, ароматические кислоты, тимол, терпены, ментол, изомеры камфоры, алкалоиды и безазотистые вещества горького вкуса [Кудрин А. Н., 1961]. Как вкусовые средства, употребляются также виноградные вина и пиво. В винах имеются, помимо алкоголя, кислоты, соли, пахучие вещества, среди которых уксусноэтиловый эфир, раздражающий нервные окончания слизистой оболочки полости рта и носа. В пиве содержатся вещества хмеля и возбуждающая аппетит углекислота.

Для коррекции сухости слизистой оболочки полости рта, помимо устранения причин, не имеющих прямого отношения к нарушениям обмена, рекомендуются смазывания слизистой раствором тетрабората натрия (буры) в глицерине (буры 2,5 г, глицерина 15 г), сосание ломтиков лимона, кислых леденцов.

Система лечения дрожжевых поражений язвенного и катарального стоматита (мукозита) как причины анорексии не отличается от рекомендованной для осложнений цитостатической терапии [Гершанович М. Л., 1982].

В лечении кандидозных поражений слизистых оболочек полости рта прежде всего должно быть использовано назначение противогрибковых антибиотиков — нистатина (не менее 1 000 000 ЕД в сутки за 4—5 приемов внутрь) и леворина (500 000 ЕД в 2—3 приема в сутки). Оба препарата оказывают и контактное действие, в связи с чем целесообразно применять леворин в специальных защечных таблетках (500 000 ЕД по 4 раза в день) и порошок нистатина (разжевывание таблеток с проглатыванием после длительного — 20—30 мин — держания во рту).

При кандидозном стоматите локально (смазывания) могут быть применены 1 % водные растворы красителей-антисептиков: генцианового фиолетового (генциан-виолета), метиленового фиолетового, метиленового синего и бриллиантового зеленого, 10—15% растворы буры в глицерине. Показаны полоскания растворами перманганата калия 1:5000 и 2—3% — гидрокарбоната натрия (питьевой соды). При отсутствии язв (афт) в полости рта допустимо смазывание слизистой раствором Люголя, разведенным в 2—3 раза дистиллированной водой, или «йодной водой» (5—10 капель 5% настойки йода на стакан воды). В случаях кандидозного фарингита и эзофагита можно прибегать к даче внутрь раствора Люголя на теплом молоке в соотношении 1 :3, измельченных до порошка таблеток леворина или нистатина дробными дозами и часто (до 8 раз в день с сохранением упомянутых выше суточных доз).

Больным язвенно-некротическим стоматитом применяются полоскания растворами антисептиков — риванола (0,1%), фурацилина (1 :5000), перекиси водорода (1—2%) и противовоспалительных средств — цитраля (25 капель 1% спиртового раствора на 100 мл воды), метилурацила (0,8%), отвара ромашки, шалфея, коры дуба, зверобоя. После отхождения некротических масс для стимуляции заживления язв рекомендуются 0,8% раствор метилурацила (длительно держать во рту), витамин B_{12} из ампул, содержащих 200 и 400 мкг препарата, масло облепихи, шиповника, сок каланхоэ (смазывания).

Боли, затрудняющие прием пищи, могут быть облегчены орошением слизистой 2% раствором лидокаина и только язв (с осторожностью ввиду резорбтивного действия препарата) — 1 % раствором дикаина. В некоторых случаях обезболивающее действие оказывает смазывание полости рта 2% раствором димедрола из ампул. Недостатком перечисленных методик обезболивания, однако, является анестезия слизистой, ведущая опять-таки к снижению вкусовых ощущений.

Определенную роль в лечении анорексии играет возбуждение желез слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Добиться этого эффекта можно приемом хлористоводородной кислоты или натурального желудочного сока, употреблением в пищу кислых напитков (сухие вина, кисломолочные продукты, квас, кислые соки и сиропы из плодов и ягод), а также кислых и маринованных овощей, включение которых в рацион можно считать уместным практически всем онкологическим больным, если нет явных противопоказаний.

На центральные механизмы аппетита воздействуют гормональные препараты. Известно, что глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон и др.) способны усиливать аппетит путем влияния на гипоталамус. Однако глюкокортикоиды одновременно значительно повышают катаболизм белков, поэтому непременным условием их применения с указанной целью является содержание в рационе достаточного количества белков и одновременно ограничение количества легко усвояемых углеводов. По мнению И. А. Кас-сирского и Ю. Л. Милевской (1966), введение белка при терапии глюкокортикоидами должно составлять 120—200 г/сут. Больным следует давать по возможности в больших количествах мясо, творог, овощи, фрукты, соки. При прерывистом назначении преднизолона внутрь (что рекомендуется для стимуляции аппетита) в относительно невысоких дозах (по 25—30 мг через день) можно достичь желаемого эффекта без явных метаболических нарушений. В случаях выраженного угнетения аппетита целесообразно использование инсулина в небольших дозах — по 4—6—10 ЕД/сут, что вызывает умеренную гипогликемию и соответственно ощущение голода.

Анорексия, вызванная нарушениями в эмоциональной сфере, заставляет предпочесть в зависимости от клинической картины назначение нейролептических средств или антидепрессантов.

В мероприятиях по коррекции анорексии иногда недооцениваются внешние факторы, влияющие на прием пищи, и состояние саливации (слизистой оболочки полости рта). Понятное стремление во что бы то ни стало накормить больного приводит к распространенной ошибке, когда более чем избыточная порция еды дает обратный результат. Целесообразность подачи пищи малыми порциями, которые больной оценивает как посильные, не может подвергаться сомнению, так же как рекомендации одеваться к приему пищи, переходить в другую комнату (например, из палаты в столовую).

Применение средств против анорексии требует оценки всей ситуации в целом. Как видно из табл. 4, анорексия может быть обусловлена комплексом факторов, причем некоторые из них поддаются медикаментозным и иным воздействиям. Так, если в настоящее время нет реальной возможности ликвидировать опухолевую интоксикацию, то можно смягчить ее последствия путем мероприятий, способных улучшить антиоксидантную функцию печени и компенсировать нарушения минерального баланса (глюкоза, аминокислоты типа метионина, легалон, липотропные вещества — холин-хлорид, липоевая кислота, липамид, плазмозамещающие и дезинтоксикационные растворы — полиглюкин, ре-полиглюкин, гемодез, полидез и такие простейшие, как изотонический раствор хлорида натрия, раствор Рингера— Локка и др.). Специальных и тщательно продуманных мер требует как причина анорексии гиперкальциемия у больных с распространенным опухолевым процессом.

Показаны анаболические гормональные препараты: неробол, нероболлил, ретаболлил в обычных или удвоенных терапевтических дозах, также с учетом известных противопоказаний (рак предстательной железы). Возможно даже использование андрогенов: тестостерона-пропионата (2 мл 1% раствора в масле через день внутримышечно), метилтестостерона (по 5 мг в таблетках под язык 3 раза в день) и др. Целесообразна витаминотерапия (аскорбиновая кислота 5% до 3—5 мл/сут внутримышечно, пиридоксин по 2 мл 5% раствора внутримышечно, витамины группы В внутрь), фитин, глицерофосфат кальция. Наряду с общим стимулирующим и так называемым адаптогенным эффектом способствуют улучшению аппетита экстракт элеутерококка (по 2 мл 2 раза в день, внутрь) и настойка жень-ше-ня (по 30 капель 3 раза в день).

Лихорадочная реакция, нередко сопровождающая явления интоксикации, ослабляющая больного и явно снижающая его аппетит, может быть купирована применением жаропонижающих средств (см. главу VII).

Инфекционные осложнения опухолевого процесса поддаются лечению антибактериальными и противогрибковыми препаратами. Положительное влияние на анорексию оказывает регуляция акта дефекации, поскольку запор, столь характерный для больных с опухолевой кахексией, в свою очередь приводит к дальнейшему ухудшению аппетита. Наконец, при анализе лекарственных назначений иногда можно выявить элементы медикаментозной интоксикации, способствующие снижению аппетита (наркотические анальгетики, барбитураты) или развитию медикаментозного гастрита (ненаркотические анальгетики и др.). Разнообразие причин, вызывающих анорексию при распространенных формах злокачественных опухолей, указывает, таким образом, на необходимость этиопатогенетического и главного комплексного подхода к методам ее коррекции.

Одной из других частых причин истощения онкологических больных являются механические нарушения питания и недостаточность абсорбции пищи из желудка и кишечника, т. е. процессы, преимущественно связанные с опухолевым поражением органов желудочно-кишечного тракта. Действительно, стенозирование опухоли, особенно экзо-фитной, верхних отделов пищеварительного тракта (пищевода и кардиальной части желудка) быстро приводит к резкой кахексии в результате дисфагии. Дисфагия неуклонно нарастает, чему способствует наслоение воспалительных изменений в области опухолевого поражения, спазм гладкой мускулатуры, что создает условия для еще большего сужения полого органа, препятствующего прохождению пищи.

Нарушения процесса прохождения пищи могут быть у больных, ранее оперированных по поводу новообразования средней и нижней трети пищевода и желудка как следствие развития рубцовых стенозов в области пищеводно-кишечного, пищеводно-желудочного и желудочно-кишечного анастомозов. Постепенное нарастание дисфагии и истощения вследствие указанных осложнений, особенно при наличии отдаленных метастазов, может быть клинически расценено как рецидив опухолевого процесса с пессимистическими выводами относительно перспектив лечебной помощи.

Повреждения слизистой оболочки глотки и пищевода (лучевой фарингит, эзофагит), возникающие в результате лучевой терапии опухолей головы и шеи, а также органов грудной клетки, затрудняют процесс питания ввиду появления выраженной болезненности при прохождении пищевого комка по пищеводу.

Стоматит, развивающийся как осложнение химиотерапии некоторыми цитостатическими препаратами (метотрексат, оливомицин), иногда вынуждает больных к полному отказу от пищи на какой-то, обычно не очень продолжительный срок. Однако при ослабленном состоянии больного, предшествующем химиотерапии, и такого срока воздержания от еды может быть достаточно для дальнейшего похудания и прогрессирующего ухудшения общего состояния. У некоторых онкологических больных возможно появление дисфагии и кардиоспазма истерического происхождения, что наблюдается не часто.

Симптоматическая терапия при перечисленных процессах, способствующих развитию кахексии у онкологических больных, должна быть направлена на купирование локальной инфекции и воспаления, спазма гладкой мускулатуры, заживления неспецифических язвенных изменений (полость рта, глотки, пищевод), механическое облегчение для прохождения пищи (наложение гастростомы и желудочно-кишечных анастомозов).

Спазмолитические препараты (атропин, платифиллин, метацин, ганглерон, но-шпа, галидор, баралгин и др.) в обычных дозах дают кратковременный и нестойкий эффект при опухолевом поражении пищевода и кардиального отдела желудка, уменьшая сокращение гладкой мускулатуры и тем самым степень стеноза.

В ряде случаев целесообразно при раке пищевода назначать смесь равных частей 90% этилового спирта и глицерина, которую принимают по одной чайной ложке непосредственно перед едой. Она способствует уменьшению спазма, отека слизистой оболочки и лучшему прохождению пищевого комка.

Некоторую пользу может оказать назначение антибиотиков парентерально (пенициллин со стрептомицином) или внутрь (тетрациклин по 0,2 г 3 раза в день, метациклин по 0,15 г 2 раза в день, ампициллин по 0,25 г 3 раза в день и других обязательно с предварительным измельчением таблеток до порошка из расчета на локальное воздействие). Поскольку в области опухолевого поражения пищевода неизбежно развивается воспалительный процесс, связанный как с распадом опухоли, так и с застоем на уровне сужения пищевых масс, что сопровождается болями и повышением температуры тела, антибактериальная терапия может дать определенный эффект. Для уменьшения спазма гладких мышц и местного воздействия на опухоль применяются микстуры по прописям, предложенным Б. С. Виткиным (1969), основным компонентом которых является колхамин. Длительное применение этих микстур необходимо проводить под контролем анализов крови.

Наиболее действенной мерой помощи больному в описанной ситуации является оперативное вмешательство, объем которого определяется только на основании данных стационарного обследования. В комплекс обследования должны входить рентгенологический метод и фиброэзофагогастроскопия. Это прежде всего относится к больным, оперированным ранее по поводу опухолей пищевода и желудка. Иногда лишь эндоскопическое исследование, сопровождающееся биопсией, позволяет дифференцировать рубцовый стеноз от рецидива опухоли, что в значительной степени определяет тактику хирургического лечения.

Сам факт истощения больного при опухоли пищевода или кардиального отдела желудка, вызывающей явления дисфагии, не может служить поводом для отказа от оперативного вмешательства, в том числе и радикального. Объем операции зависит от местного распространения опухоли и наличия или отсутствия отдаленных метастазов. Если же радикальное хирургическое лечение невыполнимо, то, учитывая обычно медленный темп роста опухолей пищевода и относительно малую их склонность к генерализации, допустима «симптоматическая операция», обычно заключающаяся в наложении гастростомы. Это вмешательство может продлить жизнь на несколько месяцев и даже на 2—3 года. При опухолях, препятствующих прохождению пищи на уровне выходного отдела желудка, у ряда больных возможно наложение обходного гастроэнтероанастомоза. Непременным условием подобных вмешательств является относительно кратковременная (поскольку операция выполняется обычно по жизненным показаниям), но интенсивная подготовка больного, заключающаяся в первую очередь в проведении курса парентерального питания (интравлид, аминокзол и другие комплексы, содержащие легко усваиваемые жиры и аминокислоты), переливании крови, плазмы, массивной витаминотерапии. Перечисленные мероприятия большей частью устраняют состояние «метаболической иноперальности».

При лучевом эзофагите хороший эффект может дать применение порошка метилурацила (по 0,5 г 4 раза в день в виде взвеси в 1/2 стакана киселя — маленькими глотками в положении лежа для более продолжительного контакта слизистой оболочки с лекарством). При этом наблюдается противовоспалительное действие и достаточно быстрая репарация поврежденной слизистой оболочки; соответственно уменьшается боль, препятствующая нормальному приему пищи. Болезненная регургитация, вызывающая чувство жжения в дистальных отделах пищевода, лучше всего устраняется назначением антацидных препаратов — альмагеля, питьевой соды.

Поражения слизистой оболочки ротоглотки и пищевода, вызванные применением цитостатиков, обратимы и купируются в течение 7—10 дней при условии применения тех же упомянутых выше средств, что и в лечении других видов стоматита и эзофагита. Изъязвления слизистой оболочки полости рта как проявление тяжелого осложнения химиотерапии — агранулоцитоза, требуют интенсивной комплексной терапии [подробнее см. Гершанович М. Л., 1982]. Исходя из этого при развитии стоматита в процессе химиотерапии необходимо срочное исследование крови. Редко при развитии язвенного стоматита требуется питание парентерально или через носовой зонд.

Нарушение абсорбции пищи из желудочно-кишечного тракта служит следующей немаловажной, хотя и относительно редкой, причиной, способствующей истощению онкологических больных. Оно является следствием опухолевого поражения слизистой оболочки желудка, резких нарушений функций печени при ее множественном метастатическом поражении (в подобных случаях нарушение абсорбции сочетается с выраженными проявлениями опухолевой интоксикации), ферментативной недостаточности в результате снижения экскреторной деятельности поджелудочной железы, поражений тонкого кишечника опухолевым процессом (преимущественно при злокачественных лимфомах), амилоидоза, лучевых повреждений тонкого кишечника. Нарушение абсорбции пищи развивается и как следствие экстирпации желудка или обширной резекции тонкой кишки. Больным с этой патологией реальную помощь может принести назначение хлористоводородной кислоты или желудочного сока, ферментных препаратов (холензим, панкреатин, панзинорм и др.), желчегонных (при отсутствии механической желтухи) и главным образом средств заместительной терапии, содержащих желчь и желчные кислоты (дегидрохолевая кислота, аллохол, холецин). Нарушения усвоения пищи, связанные с поражениями печени, являются показанием к применению перечисленных выше липотропных и дезинтоксикационных средств и витаминов.

В генезе кахексии у онкологических больных и в первую очередь при распространенной опухоли весьма существенное значение имеют общие метаболические нарушения. С клинических позиций механизмы этих нарушений пока остаются мало изученными, хотя не подлежит сомнению, что злокачественное новообразование способно оказывать системное действие на организм. Не столь редко небольшая опухоль, локализуемая вне пищеварительного тракта, без определенных метастазов вызывает прогрессирующее похудание больного, причем даже при отсутствии нарушений аппетита. Нарушения метаболизма далеко не всегда возникают как опосредованный через анорексию и недостаточность питания результат наличия злокачественной опухоли и ее осложнений. Имеют место, по-видимому, более прямые «связи» новообразования и организма, лежащие в основе сдвигов обмена.

В самом общем виде эти сдвиги заключаются прежде всего в катаболическом эффекте вырабатываемых опухолью фармакологически активных продуктов и, в частности, эктопических гормонов, гормоноподобных и негормональных субстанций, полипептидная структура которых установлена пока только в эксперименте. Очевидно также, что злокачественные опухоли способны продуцировать и нормальные метаболиты, но в таком избыточном количестве, которое приводит к серьезным сдвигам обмена.

До последнего времени обсуждается возможность «энергетического паразитизма» опухоли в организме с конкурентным поглощением веществ., необходимых для поддержания его метаболического гомеостаза. Чисто умозрительный характер носят предположения о связи кахексии у раковых больных с иммунологическими реакциями, выдвинутые на том основании, что при диссеминированных формах злокачественных новообразований в большинстве случаев резко заторможены реакции на различные антигены [Ohnu-ma T., 1982].

Механизмы воздействия опухоли на азотистый и углеводный обмен подробно описаны В. С. Шапотом (1975). Отмечая, что онкологические больные с относительно небольшими опухолями могут погибать при явлениях дистрофии и дисфункции жизненно важных органов, расстройств регуляции основного обмена и эндокринных нарушений, автор приходит к заключению, что эти изменения все же следует рассматривать как неспецифические, поскольку они могут наблюдаться и при других патологических состояниях. Тем не менее, с его точки зрения, при злокачественных новообразованиях обменные нарушения связаны с наличием опухоли, которая вследствие присущих ей особенностей обмена, т. е. усиленного потребления азота и глюкозы, является как бы их ловушкой. Автор приводит также данные о нарушении азотистого равновесия у онкологических больных в терминальной стадии.

Раковые клетки усиленно потребляют азот тканей, в результате чего наступает уменьшение содержания азота в мышцах, миокарде, коже. В экспериментальных условиях В. С. Шапот показал, что отрицательный азотистый баланс у животных с новообразованиями возникает не только в связи с недостаточным поступлением азота с пищей, но и в результате распада мышечных белков, причем опухоль использует продукты дезинтеграции тканей в качестве пластического материала для своего роста.

Не исключено также, что опухоль успешно конкурирует с нормальными тканями за азот, поступающий с пищей. Исходя из этого, в рациональную диету онкологических больных необходимо вводить значительное количество свободных аминокислот, углеводов и жиров. Уменьшение количества пищевых белков не только не препятствует росту опухоли, но, наоборот, стимулирует его и в то же время способствует прогрессирующему истощению.

Катаболические эффекты возрастают в результате часто наблюдающейся при злокачественных новообразованиях гиперфункции коры надпочечников, обусловленной хронической стрессорной реакцией на опухоль и неизбежно сопровождающейся повышением уровня эндогенных глюкокортикоидов с усиленным расходом аминокислот на синтез глюкозы (глюконеогенез). По мнению В.С.Шапота, предотвратить это явление, во всяком случае в условиях эксперимента, возможно лишь созданием гипергликемии.

Клинически усиление потребления опухолью глюкозы может реализоваться, в частности, снижением концентрации сахара в крови и исчезновением глюкозурии у больных сахарным диабетом после заболевания раком.

Е. М. Дедкова и соавт. (1977) указывают, что «радостный показатель» — нормализация уровня глюкозы в крови у больных раком, развившемся на фоне сахарного диабета, служит плохим прогностическим признаком. Авторы замечают, что в таких условиях диабет не компенсируется, но усугубляется, поскольку к ранее существовавшей органической неполноценности инсулярного аппарата присоединяется его функциональная недостаточность вследствие опухолевого процесса.

У больных, не страдавших раньше сахарным диабетом, по мере роста новообразования иногда развивается гипогликемический синдром. Течение его бывает медленным и постепенным или же острым, с гипогликемическими кризами. Этот синдром не всегда привлекает внимание врачей, так как обычно выявляется на фоне значительного распространения опухоли при наличии разнообразной и достаточно яркой другой симптоматики. При медленно нарастающей гипогликемии наблюдаются прогрессирующая слабость, головокружение, сердцебиение, различные психические расстройства. Эти явления постепенно нарастают и могут в конце концов перейти в гипогликемическую кому, которую В. М. Дильман (1975) считает одной из частых причин смертельного исхода больных с распространенным опухолевым процессом.

Известно, что паранеопластическая гипогликемия чаще наблюдается при гепатоме или забрюшинной фибросаркоме, однако гипогликемические состояния в принципе не исключены при всех формах злокачественных опухолей, в том числе при раке органов желудочно-кишечного тракта, легкого, гениталий, щитовидной железы, феохромоцитомах. Примечательно, что почти 90% новообразований, индуцирующих гипогликемическое состояние, расположены в забрюшинном пространстве или печени [Costa G., 1973].

Следует упомянуть и о других толкованиях причин развития гипогликемии при распространенном опухолевом процессе. К ним относится мнение о том, что новообразования вырабатывают одно или несколько веществ, способных повысить периферическую утилизацию глюкозы. Приведенная точка зрения основана исключительно на экспериментальных работах, что позволяет предполагать связь гипогликемических эффектов с продуктами метаболизма опухоли типа триптофана и близких к нему веществ. Независимо от того, насколько значим этот механизм паранеопластической гипогликемии, коррегирование последней представляется очень важным компонентом симптоматической терапии. Как считает В. С. Шапот (1975), настало время перестать бояться вводить онкологическим больным большие количества глюкозы. Умеренная

гипергликемия не только не стимулирует опухолевый рост, но заметно сдерживает его и тормозит процесс диссеминации опухолевых клеток.

Предоперационная подготовка истощенных больных парентеральным введением больших количеств глюкозы в сочетании с витаминами и коррекцией электролитного баланса благотворно сказывается на противоопухолевой резистентности организма и, возможно, предупреждает иммунодепрессию. Подобная точка зрения дает основание применять парентеральную терапию гипертоническими растворами глюкозы в сочетании с белковыми гидролизатами и в целях симптоматической терапии больных с распространенным опухолевым процессом, разумеется, в условиях стационара.

По В. С. Шапату, имеется еще один теоретически возможный путь нормализации метаболических нарушений при злокачественных новообразованиях. Учитывая факт разрушения адениловой кислоты в результате накопления в печени перекисей ненасыщенных жирных кислот, предполагается на основании экспериментальных данных рекомендовать введение аденозин-3'-фосфата, структурного аналога естественного метаболита аденозиндифосфата.

Выше уже упоминалось о значении в развитии анорексии продукции некоторыми опухолями эктопических гормонов, не свойственных нормальной исходной ткани. Системные эффекты этого процесса включают более широкий круг метаболических нарушений у онкологических больных. Известно о выработке новообразованиями кортикотропина (преимущественно мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, тимомы и карциноиды, феохромоцитомы, параганглиомы, ганглиомы; реже — злокачественные опухоли щитовидной железы, коры надпочечника, печени, предстательной железы, яичника, молочной железы, пищевода). Эктопический гонадотропин (ЭГ) продуцируется гепатомой, медиастинальными тератомами, карциномой легкого в различных морфологических вариантах, антидиуретический гормон (АДГ) — в основном опухолью легкого и поджелудочной железы.

В табл. 4 приведены опухоли, вырабатывающие паратироидный (ПТГ) и тиростимулирующий (ТСГ) гормоны. Источником эктопического инсулина (ЭИ) могут быть злокачественный карциноид бронха и липосаркома.

Из перечисленных гормонов тиреоидин, кортикотропин и ТСГ наиболее существенно активируют катаболические процессы как один из пусковых механизмов кахексии при распространенных формах злокачественных опухолей. А. И. Гнаптышак (1975) полагает даже, что состояние, определяемое термином «опухолевая интоксикация» в определенной мере обусловлено, именно паранеопластическими гормональными синдромами.

Уточнение зависимости тех или иных симптомов опухолевой интоксикации от выброса определенных эктопических гормонов вызывает большие сложности. Они усугубляются наслоением общей клинической картины распространенного опухолевого процесса со всеми возможными ее вариантами, пестротой симптоматики выброса биологически активных веществ, а также тем, что ряд новообразований (карциномы легкого, поджелудочной железы, печени и др.) способны продуцировать одновременно до 3—4 эктопических гормонов.

Углубленный анализ проявлений интоксикации, открывающий некоторые дополнительные возможности симптоматической терапии, все же осуществим при ознакомлении с типами нарушений метаболизма, характерными для действия того или иного эктопического гормона.

При секреции опухолью кортикотропина наблюдаются симптомы гипернадпочечниковости вплоть до развития синдрома Иценко-Кушинга с повышением содержания в плазме кортизола и 17-гидрокортикостероидов и (или) 17-кетостероидов в моче. ЭГ вызывает повышение выделения гонадотропинов с мочой, не подавляемое к тому же эстрогенами или андрогенами. У мужчин отмечается гинекомастия.

Выраженные нарушения метаболизма отмечаются в результате образования опухолями АДГ: задержка воды, гипонатриемия (деконцентрация за счет разведения плазмы). При снижении уровня натрия в плазме за пределы 135 ммоль/л развивается неврологический синдром (слабость, расстройство координации, спутанность сознания, тошнота, рвота). Выраженная гипонатриемия (содержание натрия в плазме 100—115 ммоль/л) — показание к срочным лечебным мероприятиям: медленному внутривенному введению гипертонического (10%) раствора хлорида натрия (10—20 мл), ограничению воды.

Ведущей патологией в ПТГ-синдроме является гиперкальциемия, сопровождающаяся заторможенностью, слабостью, рвотой, характерными изменениями ЭКГ, нарушениями ритма сердца.

Однако в большинстве случаев гиперкальциемия наблюдается не только в связи с избыточной секрецией ПТГ.

Ввиду тяжести этого синдрома, непосредственно угрожающего жизни, на принципах его диагностики и терапии следует остановиться подробнее.

Гиперкальциемический синдром является одним из самых частых и практически всегда требующих коррекции нарушений обмена у больных с распространенными формами злокачественных новообразований. Синдром отнюдь не обязательно, но большей частью сопряжен с наличием костных метастазов. Около 50% всех наблюдающихся случаев гиперкальциемии среди больных солидными опухолями приходится на рак молочной железы. Остальные распределяются по новообразованиям других локализаций (рак легкого, главным образом эпидермоидный и крупноклеточный, гипернефрома, реже — рак щитовидной железы, яичников, толстой кишки, шейки матки и др.). Первое место по частоте сопутствующей гиперкальциемии из гемобластозов занимает миеломная болезнь. Гиперкальциемия встречается также у больных нелимфогранулематозными лимфомами и острым лимфобластным лейкозом.

В основе возникновения гиперкальциемии лежат несколько механизмов: резорбция костей с выбросом кальция в результате прямого поражения остеолитическими метастазами, продукция опухолями эктопического паратироидного гормона (ЭПТГ), подобных витамину D веществ (фитостеролов) и простагландинов типа E, активирующих деятельность остеокластов. Принципиально для всех перечисленных новообразований характерна возможность участия в развитии гиперкальциемии различных механизмов. Например, при метастазах рака молочной железы и миеломе наибольшее значение, по видимому, имеет непосредственная инвазия костей и повышение уровня простагландинов. Образование ЭПТГ более характерно для рака легкого, гипернефромы и прочих упомянутых выше солидных опухолей. Необходимо учитывать, что сами по себе могут вызывать, провоцировать гиперкальциемию или ухудшать ее течение первичный гиперпаратиреозидизм (аденомы паращитовидных желез), тиреотоксикоз, заболевания почек, протекающие с их недостаточностью (вторичный гипер-

паратиреозидизм), переломы костей (в том числе патологические) и более всего — длительная иммобилизация, в частности, обусловленная компрессионным спинальным синдромом. Явно повышают уровень кальция в крови отдельные лекарства: витамин D, мочегонные препараты из -группы бензотиадиазина (дихлотиазид или гипотиазид, цикломе-тиазид), применяющийся в качестве антацидного и кало-формирующего средства кальция карбонат, а также стимулятор лейкопоза — лития карбонат [Fields et al., 1982].

Гиперкальциемия, очевидно, редко является прямым следствием лекарственного лечения злокачественных опухолей. До сих пор роль андрогенов и эстрогенов, как фармакологических агентов, непосредственно вызывающих у больных диссеминированными формами рака молочной железы гиперкальциемию, представлялась бесспорной. В настоящее время, однако, приводятся обоснованные доводы в пользу того, что последняя носит вторичный характер и возникает в результате обезвоживания при рвоте и анорексии, осложняющих лечение этими гормонами.

Таблица 5.

Клинические признаки гиперкальциемического синдрома у больных со злокачественными новообразованиями

Системный (органный) характер нарушения	Клинические признаки
Нарушения со стороны психоэмоциональной сферы и неврологические расстройства	Слабость, адинамия, беспокойство, заторможенность эмоциональных проявлений; депрессия, симптоматика по параноидно-галлюцинаторному типу; атаксия, гемианопсия, ступор, кома; понижение тонуса скелетной мускулатуры (вплоть до псевдопаралитических расстройств)
Диспепсические нарушения	Тошнота, анорексия, рвота, запоры, атония желудочно-кишечного тракта; метеоризм, кишечные колики; язвы желудка, панкреатит
Расстройства мочевыделительной системы	Полиурия, жажда (полидипсия), эксикоз; гиперкальциурия, нефролитиаз (нефрокальциноз), почечные колики (конкременты), почечная недостаточность
Сердечно-сосудистые нарушения	Тахикардия, гипер- или гипотония; нарушения сердечного ритма (экстрасистолия); повышение чувствительности к сердечным гликозидам (появление признаков дигитализации на ЭКГ при обычных или привычных дозировках препаратов); изменения ЭКГ; укорочение интервала Q—T, снижение сегмента ST, расширение зубца T, желудочковые экстрасистолы

Клиника гиперкальциемического синдрома довольно вариабельна, но складывается из признаков поражения всего нескольких систем: почек, кишечника, центральной нервной и сердечно-сосудистой. Симптомы гиперкальциемии в развернутом виде приведены в табл. 5.

При начальных и стертых формах наблюдаются далеко не все из них. Однако, почти как правило, на фоне повышения концентрации кальция в плазме лишь на 10—20% от верхней границы нормы (2,62 ммоль/л или 9—11 г%) возникают довольно своеобразные расстройства. Нарушения концентрационной способности почек проявляются сначала никтурией, затем полиурией и повышенной жаждой. Отмечается заторможенность психических реакций, понижение аппетита, мышечная слабость. Вследствие понижения тонуса гладкой мускулатуры кишечника возникают тошнота, рвота, запоры, доходящие в тяжелых случаях до явлений паралитического илеуса со вздутием живота и резкими болями. Изменения ЭКГ наблюдаются довольно рано и при сравнительно небольшой гиперкальциемии в виде укорочения интервала Q—T. При высокой кальциемии (более 16 мг%) видимое удлинение Q—T связано с расширением зубца T. Показателем выраженных нарушений в сердечной мышце служит преимущественно не расширение зубца T, а появление «аркообразной» конфигурации его и сегмента S—T.

Хотя симптоматику осложнения всегда приходится дифференцировать от другой патологии (различные виды метаболической комы, метастазы опухоли в мозг, медикаментозная интоксикация, психозы, сепсис и т. д.), исследование крови на содержание кальция обычно позволяет с уверенностью подтвердить или отвергнуть гиперкальциемический генез синдрома. В тяжелых случаях уровень кальция в плазме достигает 5 ммоль/л. Увеличение содержания кальция на 10% от верхней границы нормы или более того — от исходного повышенного уровня заставляет начинать лечебные мероприятия, которые должны проводиться по таким направлениям, как сокращение поступления кальция в организм извне (пищевые продукты, лекарственные средства), увеличение его секреции с мочой и попыток уменьшения резорбции из костей.

Интенсивность корригирующих мероприятий при гиперкальциемическом синдроме необходимо соотносить с концентрацией кальция в плазме и ориентироваться на ее динамику (Белковосвязанный и ионизированный кальций содержится в плазме и сыворотке примерно в равных пропорциях. В происхождении гиперкальциемического синдрома имеет значение повышение концентрации ионизированного кальция, но так как определение его в крови сопряжено с большими техническими трудностями, на практике обычно пользуются показателями общего содержания кальция.).

При уровне кальция в крови, не превышающем 10—15% от верхней границы нормы (менее 12 мг%), достаточно исключение из пищевого рациона продуктов, богатых кальцием (молоко, творог, масло, сыр и др.), витамином D (яичный желток, печень трески, сельдь, рыбий жир и др.), увеличения питьевого режима до 3 л в сутки, иногда с форсированием диуреза фуросемидом или этикриновой кислотой (урегитом), но не гипотиазидом и подобными ему мочегонными. Если эти простые меры не приводят к исчезновению клинических и лабораторных признаков гиперкальциемии, а также при дальнейшем прогрессировании последней (не выше 14 мг%), становятся необходимыми внутривенные капельные инфузии изотонического раствора хлорида натрия — до 2—3 л в сутки. Существуют предложения использовать при нерезко выражен-

ном гиперкальциемическом синдроме ингибиторы синтеза простагландинов индометацин (метиндол) и аспирин [Roof V. et al., 1982]. Дозы ацетилсалициловой кислоты, влияющие на кальциемию, однако, весьма высоки, а индометацин в обычных терапевтических дозах оказывает сравнительно небольшой и временный эффект.

При гиперкальциемических состояниях средней тяжести, повышении уровня кальция в сыворотке сверх 3,5 ммоль/л или отсутствии эффекта от предыдущих мероприятий в течение 24—72 ч наряду с внутривенным введением больших количеств изотонического раствора хлорида натрия и 5% раствора глюкозы (от 3 до 5 л/сут) и форсированием диуреза (80—100 мг фуросемида через каждые 2—4 ч несколько раз) в качестве крайне необходимой меры назначают глюкокортикоиды: преднизолон — внутрь по 60—80 мг/сут, триамцинолон — от 48 до 60 мг/сут, дексаметазон — не менее 3 мг/сут. В целях получения быстрого эффекта предпочтительно начинать лечение с внутривенного (медленного) или внутримышечного введения растворимых препаратов преднизолона или дексаметазона (натриевая соль 21-фосфата) в дозах, уменьшенных по отношению к указанным на 20%. Допустимы также внутривенные капельные инфузии эквивалентных количеств гидрокортизона (240—320 мг/сут) на изотоническом растворе хлорида натрия или внутримышечные инъекции суспензии кортизона (250—35,0 мг/сут).

При гиперкальциемической коме возможно только парентеральное введение преднизолона, дексаметазона, гидрокортизона или кортизона (адрезона).

Быстрое снижение концентрации кальция в плазме в ответ на глюкокортикоидную терапию наблюдается у 60—70% больных, а у остальных оно происходит очень медленно и становится отчетливым обычно спустя 1—2 нед. Поэтому желательнее использовать возможность кортикостероидной терапии как можно раньше при установленном гиперкальциемическом генезе симптоматики, тем более что глюкокортикоиды все равно входят в большинство схем химиотерапии распространенных форм злокачественных новообразований, в том числе и рака молочной железы. Соответственно снижению концентрации кальция в крови дозы кортикостероидов уменьшают вплоть до полной отмены, если продолжение лечения не диктуется другими соображениями. Механизмы снижения уровня кальция в крови глюкокортикоидами не вполне ясны. Считается, что этот эффект может быть связан: а) с прямым влиянием их на опухоль, продуцирующую высвобождающие кальций агенты, б) с повышением экскреции кальция из желудочно-кишечного тракта.

При угрожающем жизни гиперкальциемическом синдроме приходится прибегать в качестве чрезвычайной меры к применению больших доз преднизолона (100 мг/сут независимо от способа введения) или других глюкокортикоидов, капельным внутривенным инфузиям митрамицина в 5% растворе глюкозы, в дозе 0,025 мг/кг один — два раза в неделю. Последний препарат является по основным свойствам противоопухолевым антибиотиком, но обладает способностью снижать уровень гиперкальциемии, очевидно, путем прямого влияния на костную ткань (остеокласты) и блокирования процесса высвобождения кальция из метастатических очагов. Выраженное снижение концентрации кальция в крови в отличие от эффекта кортикостероидов наблюдается в пределах 24—48 ч после введения митрамицина в дозе, составляющей примерно 1/2 от той, которую применяют ежедневно или через день до 8—10 раз при лечении диссеминированных форм эмбрионального рака яичка. Митрамицин в столь сниженной дозе практически не проявляет обычной для него токсичности. На ранних этапах изучения противоопухолевых препаратов было замечено, что гиперкальциемию у больных раком молочной железы, индуцированную гормональным лечением, ослабляет метотрексат [Neving H., Hall T., 1961] и в других случаях — актиномицин D в малых дозах [Gordan G. et al., 1973]. Эти наблюдения остались в категории случайных, а метод терапии гиперкальциемического синдрома метотрексатом и актиномицином D не получил дальнейшего развития и до сих пор в практике не используется.

Судя по некоторым сообщениям, небезосновательны рекомендации по купированию гиперкальциемии внутривенными инфузиями водных растворов сульфата натрия (38,9 г/л $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) или изотонического фосфатного буфера, содержащего 11,5 г/л Na_2HPO_4 и 2,6 г/л KH_2PO_4 . Очень медленное введение (за 8—9 ч) 2—3 л раствора сульфата натрия, повторенное на следующий день, как описывается в работе Z. Chakmakojan и J. Bethune (1966), значительно увеличивает экскрецию образовавшихся комплексных соединений кальция и в результате снижает его содержание в плазме.

Лечебный эффект капельных внутривенных инфузий 1 л фосфатного буфера (рН 7,4) за 6—8 ч у больных с тяжелой гиперкальциемией, видимо, не компенсирует риска осложнения в виде внекостной преципитации и депонирования кальция фосфата в почках, мягких тканях и последствий резкого перепада содержания кальция в крови. В качестве компромисса поэтому предлагается давать по 1—3 г в день кислого фосфата натрия внутрь, что способствует абсорбции избытка кальция из кишечника [Fields A., Josse R. et al., 1982].

Примерно у 80—85% больных с гиперкальциемией удается справиться относительно простыми мероприятиями — пищевыми ограничениями, гидратацией с введением растворов хлорида натрия и форсированным диурезом, назначением кортикостероидов, не прибегая к цитостатикам или другим «чрезвычайным» средствам. Тем не менее резистентность части больных ко всем упомянутым выше способам симптоматического воздействия на повышенное содержание кальция в крови и всегда трудно предсказуемый жизненный риск выраженной гиперкальциемии заставляет крайне внимательно относиться к предложениям и практике лечения ее препаратом гипокальциемического гормона — кальцитонином (тиреокальцитонином). Этот гормон полипептидной структуры, открытый всего лишь около 20 лет назад, восстанавливает костный гомеостаз и снижает гиперкальциемию путем нормализующего влияния на физиологические механизмы кальциевого обмена. Имеющиеся, хотя и еще труднодоступные для широкого медицинского применения препараты кальцитонина — «лососевого» (каль-цитонин-сандоз), «свиного» (кальцимар) и человеческого (сибакальцин), полученные теперь синтетическим путем, при парентеральном введении блокируют пролиферацию остеокластов и остеоцитов, стимулируя одновременно деятельность остеобластов и экскрецию кальция почками. Результат подобного сочетанного действия кальцитонина заключается в прямом подавлении выброса кальция из костей с прекращением их резорбции и восстановлением структуры, быстрым снижении уровня ионизированного кальция в крови вплоть до полной его нормализации.

Препарат лососевого кальцитонина, отличающийся большей активностью и продолжительностью действия по сравнению с остальными, в экстренных ситуациях при резко выраженной гиперкальциемии больным злокачественными новообразованиями вводится в первые дни внутривенно капельно на изотоническом растворе хлорида натрия (500 мл) в дозе 5—10 ЕД/кг массы тела (0,05—0,1 мл из ампул, содержащих 100 ЕД в 1 мл) за 3—6 ч. Однократное введение дает возможность сразу снизить содержание концентрации кальция в плазме на 0,25—0,75 ммоль/л [Nagel G., Nagel J., 1979]. В по-

следующем, если необходимо, переходят на подкожные или внутримышечные инъекции (в среднем по 100 ЕД один раз в день) до регистрации нормального уровня кальция в крови и исчезновения клинических симптомов. Подкожным и внутримышечным введением препарата в указанной дозе можно ограничиться при гиперкальциемическом синдроме средней тяжести.

Человеческий кальцитонин, дозируемый в весовых единицах (мг), в тех же случаях назначается подкожно или внутримышечно — в зависимости от тяжести гиперкальциемического синдрома в пределах 2 мг — 0,5 мг/сут. Синтетические препараты кальцитонина обладают минимальными антигенными свойствами. Они крайне редко, только при длительном применении в течение недель вызывают аллергические реакции, и в общем не обладают какими-либо побочными эффектами, за исключением наблюдающейся иногда транзиторной тошноты и рвоты. Назначение кальцитонина (обычно при гиперкальциемии на 5—7 дней) практически не встречает противопоказаний.

Клинический опыт показывает высокую эффективность кальцитонина у больных злокачественными новообразованиями с гиперкальциемическим синдромом и при наличии препарата позволяет предпочитать его раннее применение вместо гораздо более рискованных методов — назначения кортикостероидов в больших дозах, массивных инфузий жидкости больным с сопутствующей сердечно-сосудистой и почечной недостаточностью и др. [Волкова М. А., 1979; Conte N. et al., 1978; Nilsson O. et al., 1978].

Немаловажно, что наряду с гипокальциемическим эффектом, который к тому же усиливается и удлиняется на фоне назначения глюкокортикоидов, кальцитонин резко ослабляет болевой синдром при костных метастазах, первичных опухолях, сопровождающихся остеолитической деструкцией, и потенцирует действие многих анальгетиков.

Анальгезирующий эффект кальцитонина вряд ли имеет клиническое значение при патологических переломах костей, но зато особенно проявляется у больных с метастазами в кости гормонозависимых опухолей — рака молочной, предстательной и щитовидной железы, а также новообразованиях легкого, продуцирующих эктопические гормоны [De Maria D. et al., 1982].

Весьма заманчивой казалась симптоматическая терапия гиперкальциемического синдрома соединениями, образующими быстро выводимые из организма растворимые комплексы с кальцием (хелаты). Из подобного рода средств в некоторых клиниках при экстремальных гиперкальциемических состояниях и невозможности по тем или иным причинам проведения гидратационной и кортикостероидной терапии используют капельные внутривенные инфузии 2% раствора гидроцитрата натрия (не более 200 мл), который применяется для заготовки консервированной крови. Эффект этой процедуры, однако, не слишком высок.

В официальных изданиях по фармакотерапии ряда стран за рубежом (в частности США) сохраняются рекомендации по лечению высокой гиперкальциемии препаратом из группы хелатов — динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}$, версенат натрия, эндрат), вводимым в дозе 50 мг/кг на 500 мл 5% раствора глюкозы капельно внутривенно в течение 2—4 ч. Препарат, однако, весьма нефротоксичен и при неадекватно быстром введении (более 15 мг/мин) способен вызвать резкое падение содержания кальция в крови с возникновением гипокальциемической тетании, что в совокупности не вызывает большого оптимизма в отношении его перспектив в более поздних публикациях [Roof B. et al., 1982]. Во избежание ошибок с тяжелыми последствиями следует отличать динатриевую соль ЭДТА от выпускаемой в СССР в целях лечения отравлений тяжелыми металлами и редкоземельными элементами, сходной по названию кальций-динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты — тетамина-кальция (ЭДТА).

Рациональный подбор соответствующих тяжести гиперкальциемии лечебных средств по-возможности с ограничением иммобилизации и использованием в случае отсутствия эффекта специальных методов — гемодиализа и плазмафереза, в принципе обеспечивает полную коррекцию синдрома у больных злокачественными новообразованиями.

Прочие обменные нарушения при распространенном раке относятся к синдрому, вызванному эктопической продукцией тиростимулирующего гормона (ТСТГ), гипогликемии, гипопроteinемии и диспротеинемии (гипоальбуминемии), снижению содержания натрия в крови (наличие желудочно-кишечных свищей, диспепсический синдром, опухоли мозга), гиперурикемии и лактоацидозу.

Лактоацидоз встречается довольно редко и при наличии распространенного опухолевого процесса диагностируется с большим трудом ввиду неспецифичности симптомов и только с помощью специальных лабораторных исследований (повышение содержания молочной кислоты в крови). Возникновение указанного метаболического ацидоза с циркуляторным коллапсом, тахикардией, цианозом конечностей, олигурией, одышкой, заторможенностью сознания (почти исключительно у больных со злокачественными лимфомами и острыми лейкозами) чаще всего ведет к летальному исходу.

Причины лактоацидоза при отсутствии явных признаков гипоксии тканей у онкологических больных недостаточно ясны. Регрессия опухолевых образований отражается на течении лактоацидоза лучше, чем другие мероприятия. Из средств лекарственной коррекции при лактоацидозе используется натрия гидрокарбонат (питьевая сода) внутрь в дозах 3—5 г, капельных клизмах (4% раствор до 100—150 мл) или в крайнем случае внутривенно (капельно) по 50—100 мл 3—5% раствора, но с неперенным контролем кислотно-основного состояния крови. Во избежание тяжелых осложнений внутривенного введения натрия гидрокарбоната при особенно резких сдвигах кислотно-основного состояния рекомендуется вместо этого прибегать к внутривенным инфузиям 5% раствора глюкозы с инсулином.

Гиперурикемия, т. е. повышение содержания в крови мочевой кислоты против нормы (178—476 мкмоль/л) — почти обычное явление при лимфо- и миелопротоперативных заболеваниях (острый и хронический миелолейкоз, полицистемия, множественная миелома, лимфома) и диссеминированных формах злокачественных опухолей некоторых локализаций. Симптоматику, нередко спонтанную, без индукции распада опухолевых масс цитостатиками или лучевой терапией обуславливает не высокое содержание мочевой кислоты в крови, а ее преципитация в почках с развитием почечной недостаточности.

Наиболее опасным представляется развитие острой ги-перурикемической нефропатии, являющейся, по-видимому, самым серьезным осложнением гиперурикемии у больных с лейкозами и лимфомами (особенно, имеющих большие опухолевые массы). Характерные симптомы этого осложнения заключаются во внезапном развитии почечной недостаточности с

олигурией или анурией, иногда болями по типу почечной колики и появлением кристаллов уратов в моче при повышении уровня мочевой кислоты в крови непропорционально содержанию мочевины (остаточного азота). Отношение показателей концентрации мочевой кислоты в крови к содержанию креатинина, превышающее 1,0, характерно именно для острой гиперурикемической нефропатии в отличие от другой почечной патологии. Меры по профилактике гиперурикемии целесообразны в основном при проведении паллиативной химиотерапии для коррекции ряда патологических синдромов и состоят в гидратации (расширение водного режима), приеме щелочей (питьевая сода, щелочные минеральные воды) в целях изменения реакции мочи.

Лечение почечных проявлений гиперурикемии включает те же назначения, что и профилактика: еще большее потребление жидкости (до 3 л в день), внутривенные капельные инфузии 1—2% раствора натрия гидрокарбоната по 50—100 мл (или 5% раствора глюкозы, содержащего 50—100 мэкв натрия гидрокарбоната в 1 л) до щелочной реакции мочи (рН 8). Только после того, как будет достигнута щелочная реакция мочи, рационально назначение аллопуринола вначале по 900 мг в сутки (за 3 приема) в течение 3—4 дней с постепенным переходом на дозу 300 мг в день при контроле за содержанием мочевой кислоты в крови, креатинином и азотом мочевины. Из мочегонных средств для форсирования диуреза показан только диакارب в обычных дозах, ввиду того что он ведет к ощелачиванию мочи; гипотиазид, фуросемид и этакриновая кислота (урегит) в условиях гиперурикемии способны вызвать подъем содержания мочевой кислоты.

Клиника действия эктопического тиростимулирующего гормона соответствует симптоматике гипертиреоза, она встречается не чаще, чем у 5% больных трофобластически-ми опухолями и не имеет большого практического значения.

В противоположность гипогликемии, генез которой при злокачественных новообразованиях в далеко зашедших стадиях уже рассматривался ранее, гипогликемический симптомокомплекс, вызванный эктопическим инсулином, встречается чрезвычайно редко. Однако различное по происхождению снижение содержания сахара в крови корректируется диетой с повышенным количеством углеводов и парентеральным введением глюкозы.

Помимо влияния эктопических гормонов, катаболизм белков и жиров у онкологических больных возрастает в период лихорадочной реакции, имеющей инфекционный, аутоиммунный генез или вызванной распадом опухоли со всасыванием пирогенных продуктов.

Повышение катаболизма белков наблюдается при длительном приеме больших доз глюкокортикоидных препаратов (преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др.), что определяется без особого труда по сочетанию атрофии мышц с образованием стрий и избыточным отложением жира по типу «кушингоидного ожирения».

В определенной степени катаболизм белков усиливается при длительном приеме тироидина, назначаемого с лечебной целью при генерализованном раке молочной и щитовидной железы. Следует выделить те случаи, когда истощение вызывается или усиливается повышенной потерей белка в результате роста опухоли, осложнений или последствий противоопухолевого лечения.

К потерям белка приводит распад опухолевых масс, сопровождающийся хроническим кровотечением, при котором дефицит протеинов почти не пополняется вследствие пониженных резервов кроветворения и нарушения белковообразующей функции печени, развития асцита и специфического экссудативного плеврита (на почве метастатического поражения серозных оболочек). Количество асцитической жидкости может достигать 10—15 л (рак органов желудочно-кишечного тракта с диссеминацией по брюшине, рак яичника). Нерационально частые эвакуации экссудата способствуют его усиленному накоплению и тем самым еще большей потере белка.

Свищи с постоянным отделяемым на почве опухоли или оперативных вмешательств также вызывают потерю протеинов. Особенно истощают больных такие осложнения, как лимфорей и хилоторакс. Способствует кахексии потеря белка с мочой при нефротическом синдроме. Последний может быть проявлением паранеопластического процесса при ряде опухолей и лимфом, в частности при миеломной болезни. В основе нефротического синдрома часто лежит гломерулонефрит или амилоидоз почек. Синдром наблюдается при распространенном раке легкого (у пожилых мужчин), лимфогранулематозе, опухолях молочной железы и новообразованиях других локализаций. Выделение белка с мочой при этом может достигать 3—5 г/сут и более, сочетаясь с гипо- и диспротеинемией.

Независимо от причины, вызвавшей нарушение баланса азота и потерю белка, почти неизменным компонентом этих нарушений даже при начальных признаках кахексии у онкологических больных являются гипопроteinемия, гипоальбуминемия и анемия.

Со степенью распространения опухолевого процесса в далеко зашедших стадиях лучше всего коррелирует гипоальбуминемия — содержание альбумина в сыворотке падает ниже 35 г/л (до 20 г/л при кахексии). Гипоальбуминемия (гипопротеинемия) часто сопровождается задержкой воды с образованием вначале отеков на нижних конечностях (обычно на тыле стопы, вокруг голеностопных суставов). По мере прогрессирования кахексии отеки увеличиваются, сочетаясь с уменьшением подкожной жировой клетчатки и иногда маскируя его.

Лечебная тактика при развивающейся кахексии должна там, где возможно, предусматривать устранение причин нарушений, например гнойной инфекции, расстройств аппетита и прохождения пищи. Общий характер метаболических сдвигов, зависящий от распространенной опухоли, делает данное правило во многих случаях трудновыполнимым и требует заместительной терапии.

Парентеральное питание при кахексии — оптимальный вид заместительного и корригирующего лечения онкологических больных. В его задачи входит компенсация дефицита пластических и минеральных веществ, энергетического и витаминного баланса. Для выполнения этой задачи важно учитывать, что потребности организма больного злокачественным новообразованием в белке уже при минимальных признаках истощения составляют не менее 1—1,5 г/кг/сут и 2500—3000 кал/сут.

Препараты для парентерального питания, содержащие незаменимые и заменимые аминокислоты и продукты расщепления белка — короткие полипептиды, жировые эмульсии, хорошо усваиваются и в отличие от ранее широко применявшихся трансфузий сухой и нативной плазмы, цельной крови и альбумина дают более быстрый эффект.

В числе основных средств коррегирования баланса азота у онкологических больных должны быть названы гидролизаты белка: раствор гидролизина, аминокро-вин, фибриносол и, по-видимому, наиболее усвояемый из них гидролизат казеина (ЦОЛИПК). Обычный путь введения перечисленных препаратов в стационаре — внутривенные инфузии (со скоростью 20 капель в 1 мин с дальнейшим увеличением скорости введения до 40—60 капель в 1 мин) объемом до 500—1000 мл/сут и продолжительностью курса от 5 до 10 дней. Достаточно четкий лечебный эффект может быть достигнут при использовании препаратов из сбалансированных аминокислот — изоаминна и полиаминна. Для расчета объемов вводимых растворов белковых гидролизатов целесообразно ориентироваться на следующие показатели. Суточная потребность в азоте больного с умеренно выраженным истощением составляет примерно 180—240 мг/кг/сут, содержание общего азота в препаратах колеблется от 0,6 до 1%.

Существенное положительное влияние на баланс азота оказывает дополнительное введение в вену до 500 мл жировых эмульсий — интралипида, инфонутрола, липофундина в 10—20% растворах. Энергетическое действие интралипида в 10% растворе—1100 ккал/л, в 20% растворе — 2000 ккал/л. Отечественный аналог зарубежных жировых эмульсий — липомаиз обладает сходным действием.

Во избежание резкого повышения уровня липидов в крови внутривенные инфузии препаратов из жировых эмульсий должны осуществляться в медленном темпе (20 капель в 1 мин в течение первых 10 мин и далее 30—60 капель в 1 мин). Установлено, что лечебное действие белковых гидролизатов и жировых эмульсий усиливается внутривенными инъекциями 20—40% растворов глюкозы, которые, как и другие растворы (изотонический раствор хлорида натрия и др.), нельзя смешивать с интралипидом и подобными препаратами вследствие опасности укрупнения эмульгированных частиц и возникновения жировой эмболии [Ковалев М. М., Семенова Н. А., 1973]. Добавление инсулина к раствору глюкозы (1 ЕД на 5 г сухой массы) улучшает ее усвоение.

Введение белковых гидролизатов, смесей аминокислот и жировых эмульсий больным с распространенными формами злокачественных опухолей часто чередуется с применением дезинтоксикационных растворов (гемодез и полидез), что в целом положительно сказывается на метаболизме за счет уменьшения интоксикации и способствует нормализации умеренно выраженных сдвигов электролитного состояния, не требующих описанных выше неотложных терапевтических мер (как при гиперкальциемии, гипонатриемии и др.). В случаях обезвоживания и гиповолемии внутривенные капельные инфузии изотонического раствора хлорида натрия или Рингера — Локка приводят к улучшению самочувствия и состояния.

Часть комплекса симптоматических мероприятий при лечении нарушений питания у больных распространенными формами злокачественных новообразований составляет применение анаболических препаратов, витаминов и некоторых биологических стимуляторов. Этот вид терапии рассчитан на компенсацию катаболических процессов, дистрофических изменений в тканях, не пораженных опухолью, повышение сопротивляемости к инфекции и в широком смысле слова противоопухолевого иммунитета.

Для онкологической практики принципиальный интерес представляют анаболические средства из группы пуринов и пиримидинов (не обладающие в отличие от стероидных препаратов даже минимальной гормональной активностью): метилурацил, рибоксин, оротат калия.

Если рибоксин (по 0,4—0,6 г внутрь до 3 раз в день) и оротат калия (по 0,5 г до 3 раз в день) показаны преимущественно при миокардиодистрофии, сопутствующей опухолевому процессу и связанной с осложнениями специального лечения или имеющей другой генез, то метилурацил обладает более выраженным общим анаболическим действием. Метилурацил применяется внутрь (0,5 г 3 раза в день) в течение 30 дней как стимулятор лейкопоза, фагоцитоза и неспецифического иммунитета, не влияющий на опухолевый рост [Лабковский Б. М., 1970; Гершанович М. Л., 1978].

Находят употребление фитин — сложный органический препарат фосфора, содержащий смесь кальциевых и магниевых солей инозитфосфорных кислот, кальция глицерофосфат.

Значительно более выраженный анаболический эффект оказывают часто используемые в онкологической практике гормональные препараты из группы андрогенов и их синтетические аналоги — тестостерон-пропионат, тестэнат, тетрастерон, метилтестостерон. Общим противопоказанием для этих препаратов служит рак предстательной железы;

Ввиду вирулизирующего действия, особенно нежелательного для молодых женщин, андрогены в онкологической клинике применяются по строгим показаниям, т. е. обычно в тех случаях, когда имеется в виду и возможный противоопухолевый эффект (например, при распространенном раке молочной железы у женщин с сохраненным менструальным циклом или в начале менопаузы в комплексе с другой противоопухолевой и симптоматической терапией).

Возможно применение андрогенов при распространенных опухолях, сопровождающихся тяжелыми явлениями недостаточности функции яичников (как в связи с искусственным климаксом после операций на женских половых органах, так и при естественном климаксе с выраженными вегетативными явлениями и нарушениями в психоэмоциональной сфере). При назначении тестостерон-пропионата и других андрогенных гормональных препаратов следует помнить и о таком проявлении их побочного действия, как способность задерживать в организме натрий и воду, что может привести врача к обманчивому впечатлению о том, что прибавка массы тела у больного связана якобы с анаболическим эффектом препаратов. У онкологических больных удобно применять тестэнат — комбинированный препарат, содержащий тестостерона пропионат и тестостерона энантат, обладающий пролонгированным действием. Действие его после однократного внутримышечного введения продолжается от 3 до 4 нед.

Тетрастерон (сустанон-250, омнадрен-250)— другой комбинированный препарат, в состав которого входят тестостерона пропионат, тестостерона фенилпропионат, тестостерона изокапроат и тестостерона капринат. Тетрастерон обладает аналогичным пролонгированным действием.

Наиболее распространенным препаратом из группы анаболических гормональных стероидов, близких по строению к андрогенам, но почти лишенных вирулизирующего эффекта, является метандростенолон (неробол, дианабол), который по андрогенному действию уступает тестостерону в 100 раз при равной анаболической активности. Препарат назначают внутрь или сублингвально по 5 мг 1—2 раза в день. Могут быть рекомендованы лекарственные формы анаболических стероидов пролонгированного действия: феноболлин (нероболлин, дураболлин) и ретаболлин, эффект которых после однократной внутри-

мышечной инъекции продолжается от 1 до 3 нед. Ретаболил обладает еще меньшим андрогенным действием, чем феноболл, но так же, как и остальные анаболические стероиды, противопоказан при раке предстательной железы.

Непременным условием успешности применения анаболических гормональных препаратов является получение больным адекватного количества не только белков, жиров, углеводов, минеральных веществ, но и витаминов: Онкологические больные в принципе нуждаются во введении больших доз витаминов с учетом их биологического действия и фармакологических эффектов, хотя даже при резком нарушении питания, как правило, не наблюдаются классические явления авитаминоза типа цинги, пеллагры и др. (что объясняется, по-видимому, широкой доступностью для населения поливитаминных препаратов, обычно принимаемых даже без предписания врача).

Рациональное назначение витаминов создает благоприятный фон для действия других лекарственных веществ и широко применяется на всех этапах ведения онкологических больных: при предоперационной подготовке, в послеоперационном периоде, при лучевой и цитостатической¹ терапии, в комплексе реабилитационных мероприятий. Интенсивная терапия витаминами показана больным с нарушением питания, обусловленным локализацией опухоли в органах желудочно-кишечного тракта. В послеоперационном периоде особенно нуждаются в назначении витаминов больные, перенесшие значительную кровопотерю и те радикальные и паллиативные операции, следствием которых являются нарушения физиологических процессов пищеварения (субтотальная резекция и экстирпация желудка, субтотальная и тотальная колэктомия и др.). Безусловным показанием к применению витаминов является нарушение функций печени, связанное с опухолевым поражением ее паренхимы, желчевыводящие путей или же с сопутствующими заболеваниями: хроническим гепатитом, холецисто-гепатитом, хо-лецистохолангитом и др.

При лучевой и цитостатической терапии назначение витаминов — существенный компонент профилактики и лечения осложнений и в первую очередь лейкоцитопений, геморрагического синдрома, анемии, диспепсических нарушений. При распространенном опухолевом процессе, не обязательно локализующемся в пределах органов пищеварения, факторы, способствующие гиповитаминозу, а следовательно, диктующие необходимость назначения витаминов А, Е, D, С, В₁₂ и В₆, выступают особенно рельефно.

Многочисленными исследованиями установлено, что витамин А способен повышать резистентность организма к злокачественному росту, стимулируя иммунологические реакции, в том числе механизмы клеточного иммунитета, что может иметь определенное значение в противоопухолевой терапии. В рассматриваемом аспекте действия витамина А, его регулирующее влияние на процессы дифференциации эпителиальной ткани представляет особую ценность. Известно, что у больных с различными опухолями (бронхогенный рак, рак пищевода и желудка и др.) отмечается снижение уровня витамина А в крови.

Однако витамин А является одним из наиболее токсичных представителей группы витаминов. При длительном применении его в больших дозах возможны явления гипervитаминоза (вялость, сонливость, головная боль, гиперемия лица с шелушением кожи), провокация калькулезного холецистита и хронического панкреатита. К. Д. Плещитый (1978) в обзоре, посвященном вопросам роли витамина А в онкогенезе, отмечает, что токсические свойства этого витамина являются существенным препятствием для систематического лечения онкологических больных. Побочных действий почти не наблюдается от применения синтетических аналогов витамина А — ретинола ацетата и пальмитата, которые представляются перспективными для клинического изучения в указанном плане.

Если не рассчитывать на сугубо проблематичный противоопухолевый эффект витамина А [Арнаутов Г. А., 1978], достаточными для онкологических больных оказываются его дозы от 30 000 до 50 000 МЕ (0,01—0,015 г/сут).

Из других жирорастворимых витаминов эргокальциферол (витамин D₂ в любой лекарственной форме и дозах от 100 000 до 200 000 МЕ в день) назначают только при гипопаратиреозе, развивающемся после экстирпации щитовидной железы вместе с паращитовидными железами, при резко выраженном остеопорозе на почве длительного приема глюкокортикоидов (дозы около 3000 МЕ в день в течение 1—1½ мес, контролируя содержание кальция в крови: норма 2,1—2,6 ммоль/л).

При гиперкальциемии, обусловленной различными факторами (опухолевая деструкция костей, паранеопластические процессы, повышение уровня кальция под влиянием терапии половыми гормонами костных метастазов рака молочной и предстательной железы, гиперпродукция паратгормона при аденомах и гормонально активных раках паращитовидной железы) витамин D₂ противопоказан. Необходимо по возможности даже ограничение в диете продуктов, не только богатых кальцием, но и содержащих большое количество витамина D (яичный желток, печень рыб, сельдь, рыбий жир и др.). Витамин D, как и витамин А, способен вызывать явления гипervитаминоза (следует учитывать, что он обладает кумулятивными свойствами). Интоксикация может проявляться потерей аппетита, тошнотой, головной болью, мышечной слабостью, повышением температуры тела, появлением в моче гиалиновых цилиндров, белка, лейкоцитов.

Хотя витамин Е (токоферол) и аскорбиновая кислота являются ингибиторами свободно радикальных реакций, что в принципе позволяет ожидать проявления ими противоопухолевого эффекта, последний в онкологической клинике убедительно не доказан. Назначение витамина Е при симптоматической терапии онкологических больных определяется известными общими показаниями к его применению и не имеет специальных целей, за исключением лучевых повреждений кишечника (прием 0,05—0,1 г токоферола ацетата в капсулах до 3 раз в день) и других органов, а также местных аппликаций в виде витаминсодержащих препаратов (облепиховое масло, масло шиповника) при пролежнях, лучевых эзофагитах и язвах.

Общезвестно многообразное действие витамина С. Для онкологической клиники первоочередное значение имеют свойства аскорбиновой кислоты повышать сопротивляемость организма к инфекции и некоторым ядам, нормализовать процессы гемокоагуляции и проницаемость капилляров, положительно действовать на гемопоэз (по-видимому, в результате косвенного влияния на превращение фолиевой кислоты в фолиевую).

Показанием к назначению витамина С онкологическим больным служат нарушения питания, проявления геморрагического диатеза, кровотечения, предоперационная подготовка и послеоперационное ведение больных, анемии, вызванные разными причинами, лучевая и цитостатическая терапия, опухолевая интоксикация, интеркуррентные инфекции и другие состояния, требующие усиления защитных механизмов.

Аскорбиновая кислота применяется при геморрагических нарушениях в комплексе с витамином Р (рутин, кверцетин), уменьшающим проницаемость капилляров.

Вопрос о применении онкологическим больным витамина В₁₂ (цианокобаламина) в настоящее время решается дифференцированно. Витамин В₁₂ оказывает разнообразное биологическое действие. Н. В. Лазарев (1964) считал возможным отнести цианокобаламин к группе адаптогенов — лекарственных средств, повышающих состояние неспецифической резистентности организма, в частности к инфекционным факторам и опухолевому росту. Однако существуют экспериментальные данные [Мюллер Н. Р., 1966] о том, что высокие дозы витамина В₁₂ вызывают у животных ускорение темпа метастазирования некоторых злокачественных опухолей. В связи с этим в онкологической клинике рекомендуется парентеральное введение витамина В₁₂ по строгим показаниям, какими являются мегалобластная анемия при раке желудка, агастральная анемия после радикальных операций, выраженные нарушения функций печени без поражения ее метастазами, тяжелые формы токсического полиневрита как осложнения химиотерапии винкристином (реже винбластином). В упомянутых случаях следует избегать ударных доз витамина (не более 100 мкг 2 раза в неделю внутримышечно). Желательно применять лекарственные средства, получаемые из печени и содержащие небольшие количества цианокобаламина (сирепар, витагепат). Лишь при полиневритах допустимо введение повышенных доз витамина В₁₂ (по 200—500 мкг) в течение короткого периода.

Использование в онкологической практике витамина К связано с его активными гемостатическими свойствами (кровотечения из опухоли, особенно хронические). Всасывание витамина К, поступающего с пищевыми продуктами (шпинат, цветная капуста, зеленые томаты и др.), и синтезируемого кишечной аутофлорой, происходит в тонком кишечнике и осуществляется с помощью желчи. Исходя из этого, при опухолевых поражениях тонкой кишки, выраженных явлениях кишечного дисбактериоза и особенно при механических желтухах (рак желчного пузыря, большого дуоденального сосочка, головки поджелудочной железы) может наблюдаться клиника выраженного К-авитаминоза, что прежде всего проявляется кровотечениями. В подобных ситуациях необходимо профилактическое введение викасола в обычных дозах (лучше парентерально).

Показания к назначению фолиевой кислоты в основном совпадают с теми, которые приведены для витамина В₁₂. Следует предупредить о частой врачебной ошибке — об использовании фолиевой кислоты при осложнениях цитостатической терапии ее антагонистом — метотрексатом (аметоптерин). «Антидотом» при интоксикации метотрексатом является продукт метаболизма фолиевой кислоты — фолиниевая кислота (лейковорин, «цитроворум-фактор»).

Основанием для применения витамина В₆ (пиридоксина) у онкологических больных являются острые и хронические нарушения функции печени независимо от их причины (гепатит, метастазы, опухолевая интоксикация). Пиридоксин с учетом его роли в процессах гемопоэза показан при железо-дефицитной анемии. Относительно его антиэметического действия сказано ниже, в разделе о лечебных мероприятиях при рвоте.

Для назначения витамина В₁ и его производных, витамина В₂, никотиновой кислоты по существу нет специфических «онкологических» показаний. У ослабленных больных с распространенной опухолью широко используются фармакодинамические свойства витамина В₁ и его кофермента кокарбоксилазы.

Введение избыточно высоких доз витаминов безразлично для больного злокачественным новообразованием. Прием внутрь или инъекции нерационально больших доз одного витамина может вызвать обеднение тканей другими витаминами, что наносит определенный ущерб организму. Так, инъекции витамина В₁ усиливают дефицит витамина В₆, а при длительном курсе лечения — и фолиевой кислоты. Гипервитаминоз А вызывает С-, Е- и К-витаминную недостаточность. Применение высоких доз витаминов В₂, В₆, В₁₂ способно приводить к повышенному выведению с мочой аскорбиновой кислоты, что следует рассматривать как неблагоприятный фактор.

Учитывая взаимосвязь и взаимовлияние различных витаминов для симптоматического лечения онкологических больных, следует рекомендовать только комплекс витаминов в строго обоснованных сочетаниях и средних дозах.

Для определения пути введения витаминов необходимо принимать во внимание возможность приема их внутрь (механические расстройства питания, рвота, тошнота и другие нарушающие нормальное пищеварение патологические процессы).

Существует множество сбалансированных витаминных препаратов (поливитамины), содержащих ингредиенты в оптимальных дозах: уддевит, аэровит, декамевит, пентовит, гептавит, гексавит, декамевит, гендевит и др. Хотя эти лекарственные препараты предназначены преимущественно для применения в профилактических целях, регулируя разовый и суточный прием витаминов, можно добиться того, чтобы больной получал дозы, адекватные конкретной потребности. Терапия витаминами является обширным разделом клинической фармакологии. Однако обоснованных данных об эффективности ее у больных с распространенными формами опухолей крайне недостаточно.

Общеукрепляющую терапию больных злокачественными опухолями, не подлежащих специальному лечению, дополняют некоторые биологические средства и препараты, повышающие разными путями неспецифическую резистентность организма к экзогенным и эндогенным неблагоприятным воздействиям. Есть все основания относить к последним рост новообразования, опухолевую интоксикацию и процесс метастазирования [Лазарев Н. В., 1964].

Бефунгин (экстракт чаги) не является специфическим противоопухолевым препаратом, но тем не менее находит широкое применение в качестве малотоксичного симптоматического средства, улучшающего общее состояние больных. Предполагается, что действующим началом бефунгина является полифенолкарбоновый хромогенный комплекс, активно участвующий в окислительно-восстановительных процессах. К экстракту чаги добавляют соли кобальта как стимулятор кроветворения. Противопоказания к применению бефунгина практически отсутствуют.

Курс терапии бефунгином с учетом его хорошей переносимости обычно длителен — до 3—5 мес с перерывами между курсами в 7—10 дней. Под влиянием бефунгина через 7—30 дней может наступить значительное улучшение самочувствия и даже состояния больных. У больных раком желудка отмечается уменьшение болей, улучшение сна, нормализация функции кишечника.

Биологический препарат из селезенки — спленин — способен связывать и нейтрализовать токсины, образующиеся при нарушении обмена азота, что проявляется в увеличенной экскреции азота мочевины. Имеются сведения о том, что спленин удлиняет продолжительность жизни экспериментальных животных с перививными опухолями и предотвращает развитие макрометастазов. В клинических наблюдениях было показано, что спленин при его ежедневном введении подкожно или внутримышечно (обычно 2—4 мл/сут) неоперабельным больным улучшает общее состояние, уменьшает боли, повышает аппетит; особенно благоприятное действие спленина выявлялось при опухолевых поражениях печени.

Существует распространенное среди врачей предположение о том, что препараты из группы биогенных стимуляторов способны ускорять не только регенерацию поврежденных тканей, но и рост новообразований. Однако такие средства, как экстракт алоэ, ФиБС (биогенный стимулятор из отгона лиманной грязи, содержащий коричневую кору и кумарины), пеллоидодистиллят, торфот, препараты из плаценты человека (взвесь и экстракт плаценты) не только не противопоказаны при раке любых локализаций, в том числе и при распространенном, но обладают определенным обще-стимулирующим действием и способствуют уменьшению вторичных воспалительных изменений, осложняющих течение опухолевого процесса. Это было, в частности, на большом клиническом материале убедительно показано М. И. Воронцовым (1963).

По мнению Р. Е. Кавецкого (1977), к попыткам применения неспецифических биологических стимуляторов, получаемых из органов и тканей, примыкает предложение А. А. Богомольца о повторных переливаниях онкологическим больным небольших количеств крови, оказывающих стимулирующее действие не только на органы кровотока, но и на всю систему соединительной ткани, которой школа А. А. Богомольца придает огромное значение в аспекте противоопухолевой резистентности организма.

Н. Н. Петров (1945) в отношении неоперабельных онкологических больных настоятельно рекомендовал систематические курсы аутогемотерапии: по 10 мл венозной крови под кожу любого участка тела ежедневно, всего до 30 инъекций с промежутками по 2 нед после каждых 10 инъекций. Н. Н. Петров отмечал, что хотя от подобного лечения не наступает выздоровления, однако очень нередко улучшается аппетит, состав крови, общее самочувствие. Надо полагать, что выдающийся клиницист с необычайным даром наблюдателя, каким был Н. Н. Петров, учитывал мнение о возможной стимуляции при этом роста и метастазирования опухоли, но не имел подтверждающих подобное предположение фактов.

Несмотря на кажущуюся целесообразность заместительных гемотрансфузий онкологическим больным с анемиями и гипопротейемиями различного генеза, вопрос об использовании переливаний крови при распространенных формах злокачественных новообразований решается далеко неоднозначно. Критический обзор материалов об эффективности переливаний крови при раке и других новообразованиях, представленный в монографии Б. В. Петровского (1954), не потерял своего значения и в настоящее время. Подводя итог применению гемотрансфузий онкологическим больным, Б. В. Петровский справедливо подчеркивает, что показания к использованию этого метода симптоматической терапии достаточно ограничены.

Подобная точка зрения полностью соответствует рекомендациям, содержащимся и в руководствах по клинической трансфузиологии.

Действительно, при всей противоречивости литературных данных можно заметить, что клинический эффект гемотрансфузий (даже повторных) при диссеминированном опухолевом процессе весьма незначителен и преходящ. Имеются наблюдения, свидетельствующие об определенном повышении частоты и тяжести посттрансфузионных реакций у больных злокачественными опухолями, сопровождающимися кахексией, нарушениями антитоксической функции печени и другими проявлениями опухолевой интоксикации. Всегда существующая опасность возникновения сывороточного гепатита у данной категории больных особенно реальна и представляется весьма серьезной. Нельзя также игнорировать мнение ряда клиницистов, наблюдавших ухудшение состояния больных неоперабельным раком после гемотрансфузий.

Следовательно, можно считать, что одним из основных показаний для гемотрансфузий является прежде всего кровотокающая опухоль, состояние, принципиально требующее проведения активных гемостатических мероприятий. В подобных случаях кровь переливается повторно, дробными дозами (100—150 мл). Гемотрансфузии оправданы при острых постгеморрагических и выраженных хронических постгеморрагических анемиях (при падении концентрации гемоглобина ниже 80 г/л). Большей частью это относится к больным с «анемическим» экзофитным раком желудка, ободочной и прямой кишки. Переливания крови, наконец, желательны при подготовке больных с распространенным раком к оперативному вмешательству, хотя бы паллиативного и симптоматического характера.

Больным с постгеморрагическими анемиями особенно показаны переливания эритроцитарной массы, так как это позволяет избежать тяжелых посттрансфузионных реакций. В симптоматическом лечении кахексии и гипопротейемии выгоднее использовать капельные внутривенные инфузии плазмы [Петровский Б. В., 1954].

При поздних проявлениях цитостатической болезни, с которыми изредка приходится сталкиваться у больных с распространенными формами злокачественных опухолей, гемостимулирующий эффект переливаний цельной крови более чем сомнителен. В случаях выраженных цитопений допустимо рассчитывать лишь на заместительное действие концентрированной лейкоцитомассы (токсический агранулоцитоз) и эритроцитарной массы (гипогенераторная и постгеморрагическая анемия).

Перспективные направления в симптоматической терапии нарушений обмена у больных злокачественными новообразованиями нельзя не связать с изучением препарата гидразинсульфата, применение которого в качестве ингибитора ключевого фермента глюконогенеза—фосфоэнолпируваткарбоксикиназы было предложено J. Gold (1968), но фактически реализовано благодаря широким экспериментальным и клиническим исследованиям в СССР. Гидразин-сульфат ($\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2-\text{H}_2\text{SO}_4$) является неорганическим соединением, хорошо известным как химический реактив, находящим различные технологические приложения.

Биологическое и клиническое изучение гидразинсульфата в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Минздрава СССР в 1973—1983 гг. [сводные данные см. Филов В. А. и соавт., 1983] показало, что препарат может занять совершенно особое место в коррекции нарушений обмена у онкологических больных, обладая свойствами крайне мало токсичного цитостатика при распространенных формах рака легкого, лимфогранулематоза, нейробластомы, сарком мягких тканей, опухолях мозга и таких «полузлокачественных» новообразованиях, как десмогенные опухоли в случае исчерпанных других воз-

возможностей специального лечения [Гершанович М. Л. и др., 1984]. Первоначальная трактовка основного механизма действия гидразинсульфата J. Gold (1968, 1974), как средства, разрывающего порочный круг нарушений обмена, протекающих при наличии злокачественного новообразования с очень большими энергетическими затратами за счет организма и развитием кахексии, не нашла прямого подтверждения. Однако своеобразное нормализующее влияние препарата на ряд проявлений диссеминированного опухолевого процесса, включая терминальную его фазу, оказалось несомненным. Первоначальная трактовка нормализующего обмен действия гидразинсульфата основывалась на представлениях о механизмах раковой кахексии, как результата формирования своеобразного порочного круга. Известно, что глюкоза в опухолевой ткани расщепляется путем гликолиза до лактата с большими и весьма невыгодными для организма энергетическими затратами. Избыток образовавшегося лактата вместе с другими недоокисленными продуктами в свою очередь стимулирует глюконеогенез в печени и корковом слое почек, также протекающий с интенсивным потреблением энергии (на одну молекулу глюкозы — 6 молекул АТФ) за счет организма. Вновь образующаяся глюкоза потребляется опухолью и снова включается в цикл. Гидразинсульфат подавляет активность ключевого фермента глюконеогенеза и, таким образом, как бы разрывает порочный круг формирования кахексии.

По данным клинического изучения гидразинсульфата при даче его внутрь в разовой дозе 60 мг (таблетки, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике) и постепенном в течение 10 дней повышении суточной дозы до 120—180 мг, которая сохраняется в период 30—40-дневного курса, примерно у 73 больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях, помимо регрессии опухолей, перечисленных выше локализаций, отмечается определенное стабилизирующее действие препарата на прогрессирующий темп роста рака легкого, молочной железы и желудка.

Наряду с этим наблюдается симптоматическое действие гидразинсульфата, выражающееся в снижении лихорадки, уменьшении или исчезновении дыхательной недостаточности (рак легкого), периферических отеков и выпотов в серозные полости. Практически важным представляется специфический субъективный терапевтический эффект препарата не менее чем у половины больных в виде значительного улучшения общего самочувствия, аппетита, ощущения потери слабости, «прилива сил», повышения двигательной активности, снижения критичности состояния и, главное, анальгезии, вплоть до отказа от наркотиков. Данный эффект, наступающий обычно на 2—3-й неделе лечения, особенно выражен при метастазах рака легкого в кости, сохраняется до нескольких месяцев, не обязательно коррелирует с объективным улучшением и наблюдается также на фоне неуклонного прогрессирования опухолевого процесса.

Гидразинсульфат вовсе не обладает миелодепрессивным действием и дает минимальные побочные эффекты даже при длительном многокурсовом с перерывами на 2—3 нед лечении (тошнота — у 7%, рвота — 4%, общее возбуждение и эйфория — 4%, симптоматика полиневрита — у 1,8% больных). Замечено, что токсичность препарата повышается при сочетании с барбитуратами, сульфаниламидами и алкоголем, но одновременно имеет место потенцирование противоопухолевого действия ряда цитостатиков без увеличения их побочных эффектов [Филлов В. А. и др., 1983]. Все это создает реальные перспективы применения гидразинсульфата в онкологической практике, тем более что при помощи объективных тестов в рандомизированных исследованиях подтверждается его нормализующее влияние на углеводный обмен и кахексию у раковых больных [Chlebowski R. et al., 1982], а лекарственная коррекция анорексии, упадка питания и других метаболических нарушений при распространенных злокачественных новообразованиях не имеет явно конкурирующей альтернативы.

Глава V

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСПЕПСИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Корректирующая терапия диспепсических нарушений и в первую очередь рвоты и диареи вполне закономерно могла быть отнесена к мероприятиям по устранению причин упадка питания. Рвота и понос, вызывая нефизиологические потери содержимого желудочно-кишечного тракта и анорексию, являются очень частыми и серьезными причинами кахексии у онкологических больных. Однако определенная самостоятельность упомянутых тягостных симптомов в объективной и субъективной картине заболевания при диссеминированных и местнораспространенных формах рака оправдывает их специальное рассмотрение.

Рвотный акт — сложная физиологическая реакция, в которой принимают участие желудочно-кишечный тракт, дыхательная мускулатура и мышцы брюшного пресса. Рвоте обычно (но не обязательно) предшествует тошнота с крайне неприятными субъективными ощущениями, появлением бледности кожных покровов и видимых слизистых оболочек, холодным потом, слезотечением, усиленной секрецией желез полости рта, желудка, бронхов, тахикардией, неправильным ритмом дыхания, мышечной слабостью, снижением артериального давления. Перечисленные симптомы часто выражены в разной степени.

Рвотный механизм контролируется по крайней мере двумя анатомически близкими, но функционально разделенными структурами продолговатого мозга. Одной из них является рвотный центр (РЦ), расположенный в области солитарного пучка и лежащей под ним ретикулярной формации. Другая, так называемая хеморецептивная триггерная зона (ХТЗ), локализуется на дне четвертого желудочка дорсолате-ральное вагусных ядер. РЦ получает афферентные импульсы из нескольких источников: 1) ХТЗ, содержащей хеморецепторы и реагирующей на химические стимулы из состава крови и спинномозговой жидкости; 2) прессорецепторов среднего мозга, раздражение которых возникает при повышении внутричерепного давления; 3) interoцепторов внутренних органов (вагальные и другие вегетативные пути); 4) рецепторов лабиринта и 5) высших отделов ЦНС (лимбическая система). Афферентные импульсы от РЦ идут по диафрагмальному нерву, спинным структурам, иннервирующим мышцы живота, висцеральным нервам желудка и пищевода. Так как РЦ расположен в непосредственной близости от слюноотделительного, дыхательного, вестибулярного и сосудодвигательного центров, ре-

гулируемые ими висцеральные и соматические функции, помимо сокращений диафрагмы, мускулатуры брюшного пресса, желудка и пищевода, способны включаться в рвотный синдром и обуславливать нередко довольно бурную его клиническую картину.

Рвота возникает от непосредственного раздражения центральных структур — РЦ (опухолевые очаги, расположенные в данной анатомической области), ХТЗ (цитостатики из группы азотистых ипритов, некоторые противоопухолевые антибиотики, производные нитрозомочевина, платины, морфин и другие опиаты), барорецепторов среднего мозга (повышение внутричерепного давления вследствие объемного процесса) или в результате периферического возбуждения интероцепторов, передающегося РЦ через IX (ирритация стенки глотки) и X пары черепных нервов (рефлексы с брюшины, желудка при патологических процессах, раздражение химическими, в частности, химиотерапевтическими агентами). Рвота при лабиринтопатиях (морская болезнь, воздушная болезнь и др.) реализуется через мозжечок, ХТЗ и РЦ. Обонятельные и визуальные рвотные стимулы способны воздействовать через I и II пары черепных нервов и опосредованно — через кору большого мозга на РЦ. В происхождении рвоты, таким образом, большую роль могут играть психогенные и условнорефлекторные факторы. Тошнота и рвота, как реакция на лучевую терапию, возникает при участии периферических механизмов и непосредственно ХТЗ, которая не обладает автономной функцией индукции указанного синдрома и служит звеном в передаче возбуждения РЦ.

Биохимические механизмы стимуляции рвоты мало изучены. В последнее время, однако, стало известно, что ХТЗ содержит H_1 - и H_2 -гистаминорецепторы. Гуморальными нейромедиаторами в системе рвотного рефлекса, кроме гистамина, видимо, являются допамин и ацетилхолин. Этим объясняют выраженное рвотное действие «классического» стимулятора ХТЗ, обладающего допаминимитическими свойствами — апоморфина, холинергетика эмбихина, а также противорвотный эффект многих рассматриваемых далее фармакологических средств со свойствами активных допаминоблокаторов, холинолитиков и антигистаминов [Sallan S., Cronin C, 1982].

Рвотная реакция у больных злокачественными новообразованиями практически обусловлена теми же общими механизмами.

Периферический механизм рвоты при распространенных формах рака связан с раздражением интероцепторов желудка в связи с инфильтрирующим ростом опухоли, сопутствующими новообразованию воспалительными изменениями слизистой оболочки, механическим перерастяжением органа пищевыми массами и секретом при стенозе привратника или рубцах в области желудочно-кишечного и пищеводно-кишечного анастомозов. Рвота бывает обусловлена раздражением глотки, интероцепторов дистальных отделов пищеварительного тракта, а также брюшины вследствие опухолевой инфильтрации и механической непроходимости (полной или частичной на различных уровнях тонкого кишечника и ободочной кишки), метастатического или воспалительного поражения брюшины. Рвота нередко возникает при непрекращающемся кашле, характерном для больных центральным раком легкого, метастазами в средостенные узлы или медиастинальный компрессионным синдромом другого происхождения. Одной из причин рвоты иногда является лекарственный гастрит, возникающий при длительном применении некоторых ненаркотических анальгетиков, дигиталисных препаратов, эстрогенов или как следствие лечения цитостатиками. Хотя при экзогенной интоксикации цитостатиками, вводимыми внутрь и парентерально (преимущественно алкилирующие соединения, антимаболиты и противоопухолевые антибиотики), ведущим оказывается, центральное действие их на структуры продолговатого мозга (ХТЗ и РЦ), элиминация и реабсорбция слизистой оболочкой желудка токсических продуктов вызывает рвоту путем индукции периферического механизма. Обыденным примером экзогенной лекарственной интоксикации в онкологической практике является центральная рвота, вызванная нерациональным назначением наркотических анальгетиков (опиатов).

Центральные механизмы возникновения рвоты у больных, страдающих злокачественными новообразованиями, связаны с разнообразными причинами, из которых важнейшими являются экзогенная (медикаментозная) и эндогенная интоксикации, а также повышение внутричерепного давления. Несмотря на то что эти механизмы изучены еще недостаточно подробно, особенно в клиническом аспекте, роль их в происхождении рвоты при распространенном опухолевом процессе вряд ли может оспариваться.

Эндогенная интоксикация — это прежде всего действие продуктов распада опухолевых клеток, появляющихся при выраженных некротических процессах в опухоли главным образом на фоне угнетения антиоксидантной функции печени и недостаточности выделительной функции почек. Не столь редко интоксикация, обуславливающая рвоту, зависит от описанной выше гиперкальциемии, которая проявляется в наиболее тяжелой форме как осложнение терапии эстрогенами распространенных форм рака молочной и предстательной желез с множественными метастазами в костях.

Одна из причин центральной рвоты заключается в развитии внутричерепных опухолей, как первичных, так и метастатических. Последние чаще наблюдаются при низко-дифференцированных формах рака легкого, молочной железы, светлоклеточном раке почки, злокачественных новообразованиях органов пищеварительного тракта, мелано-бластоме. Наличие объемного процесса в головном мозге обычно ведет к повышению внутричерепного давления, при этом упорная, истощающая рвота может быть первым, иногда даже единственным, клиническим симптомом.

Психогенные реакции, главным образом истерического характера, с тошнотой и рвотой встречаются у онкологических больных реже, чем у других, что, вероятно, объясняется доминантой диагноза, ожидания исхода лечения и др. В то же время условнорефлекторная рвота на вид, запах определенной пищи или ситуацию, которая ранее вызывала ее (введение цитостатических препаратов, обстановка, предшествовавшая инъекциям и др.), наблюдается отнюдь не так редко.

Оптимального результата лечебных мероприятий удастся добиться только при анализе причин рвоты и, соответственно, дифференцировании симптоматической терапии.

Лечение тошноты и рвоты предусматривает устранение или уменьшение действия причин появления синдрома (в том числе и психогенных условнорефлекторных факторов), применения собственно противорвотных средств и коррегирования нарушений, вызванных рвотой.

Значение каждого из этих компонентов симптоматического лечения зависит от конкретной клинической ситуации. Так, при рвоте, обусловленной повышением внутричерепного давления в связи с ростом метастазов в головном мозге, лечение может быть эффективным лишь при условии активной дегидратационной терапии, направленной на декомпрессию.

Эти цели достигаются ограничением приема жидкости (максимум до 1,5 л/сут), назначением глюкокортикоидов (дексаметазон до 4 мг каждые 6 ч), глицерина (60—120 г в день с каким-либо сиропом внутрь или через желудочный зонд) и парентеральным введением мочегонных средств осмотического действия: 1,5—2 г/кг 10—20% раствора маннитола вводят в течение 40—60 мин внутривенно капельно или дают 0,75—1,5 г/кг 30—50% раствора мочевины внутрь (так же, как и глицерин, в смеси с сиропом).

Капельные внутривенные инфузии 30% раствора мочевины (40—80 капель в 1 мин в дозе 0,5—1 г/кг) назначают только при неэффективности маннитола, быстро нарастающей мозговой симптоматике и отсутствии прямых противопоказаний (недостаточность функции почек, сердца, общее обезвоживание и внутричерепная гематома). Одновременно с мочевиной не назначают другие диуретики типа лазикса (фуросемид), этакриновой кислоты (урегит), которые в принципе желательны.

При симптомах выраженного обезвоживания после применения мочевины водный баланс восстанавливается капельными инфузиями изотонического раствора хлорида натрия (500—800 мл) или глюкозы (5% раствор) с добавлением 4—6 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты и 2—3 мл 0,5% раствора витамина В₁. Гипертонические (10—40%) растворы глюкозы противопоказаны. Для улучшения венозного оттока больному придают возвышенное положение. Люмбальные спинномозговые пункции требуют чрезвычайной осторожности.

При остром повышении внутричерепного давления, связанном с объемным процессом, спинномозговая пункция должна проводиться с осторожностью и только в крайне необходимых случаях (диагностика, интратекальное введение цитостатиков) ввиду опасности развития дислокационного синдрома («ущемление») мозжечковых миндалин в большое затылочное отверстие. Рискованным представляется также введение гипертонических растворов глюкозы (даже в 5% концентрации, в значительных объемах), что может спровоцировать ввиду осмотических эффектов новый подъем внутричерепного давления. В связи с этим при необходимости ослабить общую дегидратацию больных, обусловленную интенсивной терапией отека мозга, рекомендуется применять внутривенные капельные инфузии изотонического раствора хлорида натрия.

Рвота при гиперкальциемии, как правило, не единственный симптом выраженных общих нарушений. Обычно она сочетается с рядом психоневрологических (адинамия, возбуждение, помрачение сознания, атаксия, гемианопсия, мышечная гипотония, кома), желудочно-кишечных (атонический запор, кишечная колика), почечных (полиурия) и сердечно-сосудистых расстройств (тахикардия, повышение или падение артериального давления, аритмии, укорочение интервала S—T на ЭКГ). Тем не менее часто именно рвота вместе с полиурией, жаждой, запором и общей заторможенностью появляется раньше других признаков гиперкальциемии и требует после тщательной дифференциальной диагностики (медикаментозная интоксикация, сепсис, метастазы опухоли в головной мозг, психогенные реакции, прочие виды острых метаболических нарушений и коматозных состояний) не просто назначения противорвотных средств, а проведения каузальной и комплексной симптоматической терапии.

Приведенные в главе IV схемы подобной терапии должны, по-видимому, полностью или частично найти большее распространение в практике лечения рвоты у онкологических больных, чем до сих пор, ибо частота гиперкальциемии превышает привычные представления. Спонтанное повышение уровня кальция в крови обнаруживают примерно у 10% больных диссеминированным раком молочной железы. У 20% больных этой категории гиперкальциемия возникает под влиянием гормонотерапии.

Совершенно специфической является проблема избавления онкологического больного от условнорефлекторной (ассоциативной) или персистирующей до нескольких недель, рвоты, не имеющей в своей основе прямого опухолевого генеза, но так или иначе связанной с давно завершенной химиотерапией и притом в режимах, закономерно сопровождающихся большой частотой и продолжительностью рвотной реакции (соединения платины, нитрозомочевины, некоторые противоопухолевые антибиотики и др.). Труднее всего избежать условнорефлекторной рвоты, при которой не всегда эффективны обычные сильные антиэметики, но полезны седативные препараты и транквилизаторы в сочетании с суггестивными воздействиями. Персистирующая рвота в течение длительного срока после окончания химиотерапии далеко не обязательно носит психогенный характер, ибо не исключено, что в ее генезе определенное значение имеет депонирование метаболитов цитостатиков или функциональные и органические нарушения, вызванные противоопухолевыми препаратами (нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сосудистые дистонии и т. д.). В этом случае тщательный поиск того, с какими именно органами нарушениями может быть связана рвота, и направленная терапия выгоднее, чем назначение антиэметиков и мероприятия по устранению психогенных факторов.

Не лишены смысла утверждения, что лучший способ сокращения подобных ситуаций у больных злокачественными новообразованиями заключается в обязательном осуществлении эффективной лекарственной профилактики рвоты, начиная с первого курса цитостатической терапии [Morrow G. et al., 1982].

При фармакологических воздействиях на рвоту у больных диссеминированными формами злокачественных опухолей необходимо по крайней мере установление основного ее механизма (периферического или центрального), что позволяет наиболее точно подобрать соответствующее противорвотное средство. Как известно, противорвотным эффектом обладают некоторые местноанестезирующие вещества, препараты с антигистаминными и холинолитическими свойствами и агенты, влияющие на центральные структуры, участвующие в рвотном рефлексе (барбитураты, седативные средства, нейролептики, транквилизаторы).

Применение местноанестезирующих средств (новокаин, анестезин, альмагель «А») оправдано при рвоте, обусловленной периферическими механизмами, т. е. раздражением интероцепторов желудочно-кишечного тракта, например, при поражении слизистой оболочки желудка опухолевым процессом, гастрите на почве медикаментозной или иной интоксикации и другими локальными процессами. Старые прописи типа хлороформной воды, настойки и воды перечной мяты практически не используются. Локальная анестезия может быть полезна в случае рвоты, вызванной раздражением глотки ульцерацией или опухолевыми массами.

Эффект применения анестезирующих средств обычно кратковременный и нестойкий. В этих случаях значительную помощь оказывает назначение холинолитиков, прерывающих поток патологических импульсов со слизистой оболочки

органов пищеварительного тракта по афферентным волокнам блуждающего нерва в высшие отделы центральной нервной системы. Удовлетворительный лечебный эффект при «периферической» рвоте наблюдается в результате назначения препаратов белладонны (настойка, экстракт, комбинированные готовые средства) и ее алкалоидов — атропина и главным образом гидробромида скополамина (дозы в различных лекарственных формах от 0,00015 до 0,0004 г). По механизму влияния на рвоту от них не отличаются антихолинергические средства с атропиноподобным действием — платифиллин (в дозах до 0,005 г в свечах и внутрь или 1—2 мл 0,2% раствора подкожно) и синтетический препарат метацин (0,002 г внутрь, 1 мл 0,1% раствора подкожно или внутримышечно). Скополамин среди алкалоидов белладонны несомненно является самым сильным противорвотным препаратом, что, вероятнее всего, связано с его свойствами периферического и центрального холинолитика. Противорвотный эффект скополамина в лекарственных формах для приема внутрь, подкожных инъекций и суппозиториях не очень продолжителен, но сопровождается обычно седативным и снотворным действием.

Необходимо иметь в виду, что холинолитические средства в виду их блокирующего действия на парасимпатический отдел нервной системы способны вызывать некоторое нарушение саливации, проявляющееся сухостью в полости рта, повышенной жаждой и нарушением аппетита. Ослабляя моторику гладкой мускулатуры, холинолитики иногда способствуют нарастанию запора, задержке мочи, особенно опасной у пожилых больных с гипертрофией предстательной железы. Снижение объема бронхиальной секреции, повышение вязкости и сгущение мокроты в ряде случаев затрудняет ее эвакуацию из верхних дыхательных путей и ведет к их обструкции с риском развития легочной инфекции. Ввиду этого применение атропина, скополамина и синтетических холинолитиков у больных с распространенными формами рака легкого, сужением и обтурацией бронхиального дерева и, особенно, при обтурационной пневмонии рискованно. Скополамин, кроме того, в терапевтических дозах иногда (и чаще всего у больных злокачественными новообразованиями, страдающих сильными болями) оказывает парадоксальное центральное действие: вместо седативного эффекта наблюдаются возбуждение и галлюцинаторные явления. Чувство слабости, утомления, патологическая сонливость или легкая эйфория, частичная амнезия обычно сопровождают продолжительное лечение скополамином в терапевтических дозах и не представляют опасности.

Для устранения нежелательных фармакологических эффектов скополамина предложена и внедрена в практику в отдельных странах за рубежом так называемая трансдермальная терапевтическая система (Transdermal Therapeutic System-Scopolamine), принцип которой заключается в медленном и длительном (до 3 сут) поступлении препарата путем абсорбции через кожные покровы в кровоток из специальных тонких мембран малого размера, наклеиваемых на кожу (например, в заушной области). Метод, апробированный при морской болезни и осложнениях химиотерапии метотрексатом, обеспечивает удовлетворительный противорвотный системный эффект скополамина без большинства характерных для этого алкалоида побочных действий [Sawicka J., Sallan S., 1977; Shaw et al., 1977].

Противорвотным действием в обычных терапевтических дозах обладают многие антигистаминные препараты (димедрол, дипразин или пипольфен, супрастин и др.). Отсутствие корреляции между антигистаминной и антиэметической активностью позволяет объяснить влияние этих средств на рвоту их холинолитическими свойствами и седативным эффектом. Немаловажно, что антигистамины и, чаще всего, димедрол при комбинации с другими антиэметиками и в том числе фенотиазидами способны углубить противорвотный и ослабить токсический эффект.

Наиболее сильные противорвотные средства почти исключительно относятся к группе фенотиазинов, что не случайно. Среди всех известных антиэметиков только указанные соединения сочетают антигистаминное, холинолитическое и допаминоблокирующее действие. Основные фенотиазиновые препараты, используемые для лечения рвоты, перечислены в табл. 6 в порядке убывающей активности и нарастания токсичности.

Таблица 6.

Противорвотные средства из группы фенотиазинов и способы их применения

Название препаратов	Пути введения и дозы		
	внутрь	ректально (в суппозиториях)	внутримышечно
Этаперазин	4—8 мг 3—4 раза в день	—	—
Тиэтилперазин (торекан)	6,5 мг через каждые 6—8 ч	6,5 мг через каждые 6—8 ч	6,5 мг через каждые 6—8 ч
Метеразин (прохлорперазин)	5—10 мг 3—4 раза в день	до 25 мг 2 раза в день	—
Трифтазин	1—4 мг 3—4 раза в день	2—4 мг до 3 раз в день	2 мг каждые 4—6 ч (до 10 мг/сут)
Аминазин	10—25 мг каждые 4—6 ч	25—100 мг каждые 6—8 ч	25—50 мг каждые 6—8 ч
Дипразин (пипольфен)	12,5—25 мг каждые 4—6 ч	12,5—25 мг каждые 4—6 ч	12,5—25 мг каждые 4—6 ч

Несмотря на то что из фенотиазинов именно аминазин особенно широко применяется в онкологической практике для подавления рвоты различного происхождения (опухоли желудочно-кишечного тракта, карциноматоз брюшины, уремитические состояния, лучевые реакции, побочные действия цитостатиков и гормонов, в частности — эстрогенов), препарат является далеко не самым активным антиэметиком и вызывает ряд нежелательных выраженных токсических эффектов.

Аминазин, главным образом при внутримышечном введении, часто индуцирует сосудистые дистонии с понижением артериального давления и в силу нейротропного действия может маскировать (как и наркотические анальгетики) симптоматику в острых хирургических ситуациях, резко усиливать влияние на ЦНС опиатов и барбитуратов.

Этаперазин, который предпочтительнее других фенотиазиновых антиэметиков у онкологических больных, во много раз активнее аминазина и не обладает столь очевидными токсическими свойствами. Наблюдающиеся в отдельных случа-

ях и, почти как правило при парентеральном введении этаперазина, умеренные экстрапиримидные расстройства и возбуждение легко купируются антигистаминными препаратами (димедрол).

В противорвотном действии этаперазину практически не уступает тиэтилперазин (торекан), являющийся вместе с тем более универсальным антиэметиком, так как в отличие от прочих фенотиазинов, влияющих в основном на хеморецепторную триггерную зону, препарат еще, кроме того, непосредственно угнетает рвотный центр. Подобный двойственный механизм действия тиэтилперазина обуславливает предупреждение и прекращение у онкологических больных рвоты различного происхождения: при лучевых реакциях, лечении цитостатиками и опиатами, опухолях желудочно-кишечного тракта, в послеоперационном периоде, при повышении внутричерепного давления, вегетососудистых дистониях на фоне обменных нарушений.

Метеразин и трифтазин занимают промежуточное положение между упомянутыми выше антиэметиками и в принципе вполне пригодны для использования у больных злокачественными новообразованиями, но с учетом того, что первый из них нередко вызывает тахикардию и при длительном лечении — гранулоцитопению, а второй — нейровегетативные расстройства. Дипразин (пипольфен) подавляет рвоту в случае вестибулярных нарушений, но мало действен, когда последняя связана с другими причинами (введение цитостатиков и др.). В главе VI приведены некоторые дополнительные характеристики препарата, ограничивающие его применение вместе с наркотическими анальгетиками у онкологических больных.

Достаточно выраженное противорвотное действие наблюдается у ряда относительно новых препаратов и хорошо переносимых — метоклопрамида (реглан, церукал, примперан) и диметпрамида, не относящихся к классу фенотиазинов. Противорвотное действие этих препаратов при лучевых реакциях, диспепсическом синдроме, вызванном цитостатиками, новообразованиях желудочно-кишечного тракта и других обстоятельствах, складывающихся в онкологической практике, в общем идентично, за исключением того, что диметпрамид доступен в лекарственной форме для перорального приема (по 20 мг 3—4 раза в день) и внутримышечных инъекций (по 1 мл 2% раствора до 3—4 раз в сутки), а метоклопрамид (в разовой дозе 10 мг 3—4 раза в сутки) — внутрь, внутримышечно и внутривенно (ампулы по 2 мл, содержат 10 мг препарата).

В последние несколько лет вследствие многих безуспешных попыток фармакологического воздействия на неукротимую рвоту при химиотерапии злокачественных опухолей препаратом цисплатиной наметилась тенденция к применению во много раз более высоких доз метоклопрамида, чем обычные (от 1 до 2 мг/кг в виде 15-минутных капельных инфузий на 50 мл изотонического раствора хлорида натрия). Этот прием в действительности значительно повышает противорвотное действие метоклопрамида против ожидания без существенного возрастания побочных эффектов даже при повторном применении процедуры до 5 раз в течение одного дня и суммарной дозе препарата 10 мг/кг. По всей видимости, аналогичные результаты достигаются и при пероральном приеме близких к указанным доз препарата [Garnick M., 1983]. С другой стороны, появились предложения по использованию противорвотных «коктейлей», содержащих метоклопрамид [см. сводные данные Mendelsohn J., Green M., 1983].

Требует больших раздумий вопрос о «цене» противорвотного действия таких сильных антиэметиков-нейролептиков, какими являются галоперидол и дроперидол (экспериментами установлено, что галоперидол как антиэметик в 40 раз активнее и действует в 4 раза дольше, чем аминазин [Tornetta F., 1972]), вследствие широкого спектра воспроизводимых ими нейротропных и в том числе побочных эффектов. В меньшей степени это касается галоперидола, который в малых дозах (от 0,5 до 1,5 мг до 4 раз в день) внутрь или внутримышечно в 0,5% растворе сравнительно безопасен в качестве противорвотного средства даже для онкологических больных пожилого возраста, так как по крайней мере в отличие от фенотиазинов (аминазин) он не снижает артериального давления. Резкое усиление галоперидолом действия опиатов требует осторожности при использовании препарата в комбинациях с ними (см. главу VI). Использование дроперидола в качестве противорвотного средства вследствие многообразия его фармакологических эффектов и неблагоприятного для применения препарата исходного фона у больных злокачественными новообразованиями (лечение кортикостероидами, преобладание лиц пожилого возраста с общим атеросклерозом и пр.), скорее нужно считать исключением и обосновывать неэффективностью других антиэметиков. Разовые дозы дроперидола во всяком случае не должны превышать 2,5—5 мг (1—2 мл 0,25% раствора внутримышечно).

Барбитураты в дозах, предназначенных для получения снотворного эффекта, и при существовании перечисленных сильных антиэметиков еще не потеряли полностью своего значения, но большей частью применяются как дополнение к ним.

Из седативных и снотворных в качестве адьювантных средств центрального подавления рвоты применяют в средних терапевтических дозах барбитураты (барбитал, фенобарбитал, барбамил, этаминал-натрий и др.), нитразепам (эуноктин, радедорм), а также бромиды и препараты валерианы (бромизовал). Снотворный препарат хлорбутанол-гидрат (хлорэтон) обладает комбинированным центральным седативным и местноанестезирующим действием, что дает возможность использовать его при рвоте различного происхождения (по 0,3—1 г внутрь, в свечах и микроклизмах).

Транквилизаторы диазепам (седуксен, сибазон), оксазепам (тазепам), элениум, триоксазин, мепротан (мепробамат) уменьшают влияние психогенных факторов, понижают возбудимость коры большого мозга и рвотного центра. Опосредованные противорвотные эффекты транквилизаторов, более четко проявляющиеся при условнорефлекторной рвоте, в общем незначительны.

Установленное совсем недавно противорвотное действие отдельных глюкокортикоидов, избранных в связи с относительно низкой минералокортикоидной активностью, представляет интерес в основном для предупреждения побочных реакций на цитостатики и то лишь при коротких курсах, так как требует назначения чрезмерно больших доз гормональных препаратов — метилпреднизолона от 125 до 500 (!) мг и дексаметазона до 32 мг в день [Lee B., 1982]. Естественно, что лечение глюкокортикоидами в указанных дозах не может продолжаться больше 1—2 сут и совершенно неприемлемо для хронических состояний, сопровождающихся рвотой у онкологических больных.

Параллельно появляются небессперспективные предложения об однократном назначении дексаметазона в более приемлемых дозах (от 4 до 8 мг в сутки внутривенно или внутрь, иногда с продолжением терапии в течение 1—2 дней через каждые 4—6 ч) [Aapro M., Alberts D., 1981]. Противорвотный эффект дексаметазона в этих дозах приближается к, таковому у метоклопрамида и отчетливо выражен, в частности, при комбинированной химиотерапии рака молочной железы цикло-

фосфаном с метотрексатом и фторурацилом [Cassileth P., 1983]. Побочные действия дексаметазона при введении в указанном режиме в течение короткого срока невелики, что открывает определенные возможности использования препарата в экстренных ситуациях, например для предупреждения тяжелых реакций у больных, подвергающихся паллиативной химиотерапии цис-платиной по однодневной или пятидневной программе. Высказываются соображения, что пока еще не выясненный механизм противорвотной активности дексаметазона (прямое или опосредованное по принципу обратной связи с угнетением РЦ) не является препятствием для применения препарата в качестве антиэметика, в том числе в комбинации с прочими [Gralla H. et al., 1984].

В поисках противорвотных средств, удовлетворяющих онкологическую практику, за рубежом был получен активный ингредиент марихуаны дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТГК). Препарат и многие его синтетические аналоги (набилон, набитан, левонантродол) оказались весьма нейротоксичными и вследствие этого не получили большого распространения [Mendelsohn J. et al., 1983]. Характерно, что ни ТГК и каннабиноиды, ни фенотиазины не подавляют существенно рвоту, индуцированную у больных злокачественными новообразованиями введением мустаргена (эмбихин), BCNU (кармустин) и цис-платины [Ott L. et al., 1980]. Изучение новых антиэметиков остается актуальным.

Более перспективным путем усиления противорвотных эффектов у онкологических больных пока надо считать применение комбинаций существующих антиэметиков и адъювантных средств. Некоторые теоретические предпосылки и практический опыт свидетельствуют о том, что синергизм противорвотных эффектов, вплоть до потенцирования, без увеличения токсичности наблюдается при соблюдении следующих условий комбинирования лекарственных препаратов: а) каждый из компонентов комбинации в отдельности должен обладать собственной противорвотной активностью; б) не иметь противоположно направленных по отношению к другим фармакотерапевтических свойств и однонаправленной токсичности; в) в комбинацию целесообразно включать дополнительные средства, снижающие токсичность составляющих ее фармакологических агентов; г) в случае одновременного применения с цитостатиками комбинация в целом не должна отрицательно влиять на их противоопухолевую активность и повышать их токсичность [Gralla R. et al., 1984].

К этим весьма серьезным требованиям необходимо добавить, что синергические аддитивные (суммационные) или в оптимальном варианте потенцирующие противорвотные эффекты наблюдаются при сочетании антиэметиков с принципиально различным механизмом действия — антигистаминов, холинолитиков, допаминоблокаторов, седативных или хотя бы отличающихся по точке приложения в физиологических системах (периферических, влияющих порознь на ХТЗ, высшие отделы ЦНС и т. д.). С точки зрения перечисленных закономерностей теряют смысл комбинации, состоящие из нескольких фенотиазинов, сочетания одних антигистаминов или холинолитиков и т. д. Наоборот, целесообразны в онкологической практике некоторые прописи, в которых используется аддитивное или потенцирующее противорвотное действие ряда перечисленных фармакологических агентов в комбинациях с добавлением нитрата стрихнина, снижающего возбудимость вестибулярного аппарата, и некоторыми дополнительными средствами:

1. Scopolamini hydrobromici 0,0004
Coffeini natrio-benzoatis 0,3
Chlorobutanoli 0,3
Novocaini 0,02
Massae supposit. q. s. ut. fiat supposit.
D. t. d. № 10
S. По 1 свече на ночь
2. Novocaini 1,0
Extr. Belladonnae 0,05
Aquae Menthae 150,0
M. f. sol.
D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день
3. Scopolamini hydrobromici 0,00015
Atropini sulfurici 0,0002
Phenobarbitali 0,02
Sacchari 0,3
M. f. pulv.
D. t. d. № 10
S. По 1 порошку 2—3 раза в день
4. Scopolamini hydrobromici 0,0003
Extr. Belladonnae 0,025
Phenobarbitali 0,04
Massae supp. q. s. ut. fiat supposit.

D. t. d. № 10

S. По 1 свече 2—3 раза в день

5. Scopolamini hydrobromici 0,0003

Strychnini nitrici 0,001

Phenobarbitali 0,03

Coffeini natrio-benzoatis 0,05

Sacchari 0,3

M. f. pulv.

D. t. d. № 10

S. По 1 порошку 2—3 раза в день

Своеобразным «эталонном» для проверки действенности антиэметических лекарственных сочетаний у больных злокачественными новообразованиями служит эффект при рвоте, индуцированной лечением цис-платиной. Допустимо считать, что если тяжелая и продолжительная рвота указанного генеза не предупреждается отдельными средствами, но купируется ими в комбинации, то это служит показателем известной универсальности и высокой эффективности последней.

Из таких комбинаций заслуживают внимания две, одна из которых, разработанная R. Lane и соавт. (1982), предусматривает последовательное внутривенное введение 10 мг дексаметазона, 10 мг метеразина и 50 мг димедрола каждые 4 ч; 20 мг метоклопрамида (реглан, церукал) и 5 мг седуксена через каждые 2 ч в течение одного дня. Другой, весьма эффективный режим комбинированной противорвотной терапии состоит во введении путем капельной 15-минутной внутривенной инфузии метоклопрамида в дозе 2 мг/кг (!) на 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида трижды в течение 1 дня, дексаметазона в дозе 20 мг и димедрола 50 мг однократно после окончания инъекций метоклопрамида. Если проводится химиотерапия (цис-платина и др.), дексаметазон и димедрол вводят за 30 мин до ее начала [Tyson L. et al., 1983].

Особняком стоят антиэметические эффекты спленина и пиридоксина, объясняемые их общим дезинтоксикационным действием при злокачественных новообразованиях. Спленин улучшает антитоксическую функцию печени и, по-видимому, нейтрализует продукты, образующиеся при нарушении азотистого обмена. Во всяком случае спленин при подкожном или внутримышечном введении (2 мл ежедневно в течение 10—15 дней) способен уменьшить тошноту и рвоту при лучевой и цитостатической терапии, в том числе и при симптоматической.

Прерывание рвоты с помощью пиридоксина (2 мл 5% раствора внутримышечно до 3 раз в день) достигается главным образом у больных с реакцией на облучение. Отчетливое противорвотное действие этого витамина при общей лучевой реакции, очевидно, связано с его участием в нормализации обмена триптофана, продукты неполного метаболизма которого (ксантуреновая кислота) в избытке выделяются при лучевой терапии.

По вполне понятным причинам прием внутрь противорвотных средств часто бывает неосуществим или затруднителен. Вот почему следует подчеркнуть, что вместо инъекций, не всегда удобных, особенно в условиях помощи на дому, возможно также ректальное введение препаратов в суппозиториях. Для многих антиэметиков применение подобной лекарственной формы наиболее целесообразно.

Внутривенные инфузии дезинтоксикационных растворов в условиях стационара и назначение лекарственных средств, способствующих улучшению функции печени (см. главу IV), в борьбе с рвотой имеют сугубо вспомогательное значение.

Неукротимая рвота у онкологических больных приводит к ряду глубоких нарушений, связанных с обезвоживанием, потерей натрия и хлоридов, что, в частности, весьма характерно при непроходимости привратника. *Гипонатриемия* и *гипохлоридрия* резко нарушают общее состояние больного вплоть до развития гипохлоремической комы. Вследствие резкой дегидратации возникает олигурия или даже анурия. Сдвиги азотного баланса (усиленный распад белков), сопровождающие этот процесс и обусловленные общим действием опухоли на организм, усиливая степень уремии, способствуют дальнейшему отягощению состояния. Аналогичный порочный круг возникает, если на эти нарушения (чаще всего при раке поджелудочной железы) наслаиваются проявления эктопической гиперпродукции антидиуретического гормона, выражающиеся гипонатриемией с упорной рвотой.

Первыми клиническими признаками гипохлоридрии и гипонатриемии являются мышечная слабость и головная боль. При усугублении электролитных нарушений ухудшается сон, резко нарастает адинамия и апатия. Несмотря на жажду, прием воды вызывает очередной приступ рвоты. Это состояние может перейти в кому со снижением или отсутствием сухожильных рефлексов, подергиванием мышц и менингеальными симптомами. Характерная сухость языка (с коричневатым налетом на нем и даже на зубах). Глазные яблоки, склеры и кожа иктеричны. Возникают гипертермия, выраженная одышка, тахикардия, артериальная гипотензия. Данные лабораторных исследований указывают на повышение показателя гематокрита, лейкоцитоз с нейтрофилизом, гипонатриемию, гипокалиемию, гипохлоремию, повышение уровня остаточного азота (мочевины) крови.

Лечение этого крайне опасного состояния заключается прежде всего в немедленном вливании в вену 30—40 мл 10% раствора хлорида натрия, затем капельного введения раствора Рингера или 0,9% раствора хлорида натрия (1000—1500 мл). Одновременно (в другую вену) вводят 1000—1500 мл 5% раствора глюкозы. При выраженной гипокалиемии на каждый литр жидкости добавляют 1—2 г хлорида калия. В целях коррекции метаболического ацидоза показано введение 400—800 мл 4% раствора гидрокарбоната натрия [Сметнев А. С., Петрова Л. И., 1978].

Таким образом, в симптоматическом лечении тошноты и рвоты, помимо попыток устранения их причин и последствий другими способами, лекарственными средствами «первой линии» надо считать фенотиазины и из них в первую очередь этаперазин. К фармакологическим воздействиям «второй линии» можно отнести использование метоклопрамида в

сочетании с антигистаминами, парентеральным применением пиридоксина, спленина и при отсутствии противопоказаний дексаметазона в дозах 4—8 мг в день. Только в порядке введения в действие резервного варианта вследствие отмеченных выше побочных эффектов рекомендуется применять холинолитики — атропин и скополамин, в том числе в комбинациях. Дополнительные средства (седативные, транквилизаторы) не противопоказаны на одном из этих этапов.

Необходимо подчеркнуть, что большинство фармакологических эффектов, которыми наряду с противорвотным действием обладают антиэметики, соответствует задачам коррекции других патологических синдромов при распространенных формах злокачественных новообразований. Подобные задачи возникают не столь уж редко.

Одним из таких синдромов, в частности, является *патологическая икота*. Будучи результатом произвольных сокращений диафрагмы, нередко изнуряющая больных злокачественными новообразованиями часами и сутками, икота чаще всего бывает обусловлена уремическим состоянием, растяжением желудка (стенозы), метастазами в печень, первичными или метастатическими опухолями головного мозга. Причиной икоты может быть непосредственное раздражение диафрагмы и диафрагмального нерва близлежащими новообразованиями.

Лечебная помощь при патологической икоте состоит прежде всего из ряда простых мер — так называемой точной стимуляции в виде проглатывания нескольких граммов сухого сахарного песка или небольшой порции (15—20 г) крепкого алкоголя. Иногда помогает натуживание с закрытым ртом и наружными слуховыми проходами (питье воды с закрытыми слуховыми проходами), 1—2-минутные ингаляции CO₂ (прямая ингаляция или вдыхание только что выдохнутого в бумажный пакет воздуха). Отсасывание желудочного содержимого зондом через нос применяется, когда имеют место стеноз выходного отдела желудка или другие причины задержки эвакуации.

Купирование икоты достигается также назначением одного из следующих лекарственных средств: аминазина (25—50 мг внутрь или внутримышечно до 4 раз в день), метоклопрамида (церукал, реглан) по 10—20 мг (внутрь, внутримышечно) каждые 6—8 ч и диазепам (седуксен) в дозе 5—10 мг внутрь 3—4 раза в день. При икоте, связанной с опухолевым поражением ЦНС (в том числе и предположительно центрального происхождения), наиболее эффективен прием внутрь противосудорожных средств — карбамазепина (финлепсин, тегретол) по 0,2—0,4 г 1—3 раза в день либо дифенина (0,1 г 2—3 раза в день). Дексаметазон в больших дозах (4—8 мг не более 2 раз в день, перорально) в течение короткого срока (1—2 дня) способствует прекращению икоты, возникшей на почве раздражения диафрагмы, резко увеличенной в результате метастатического поражения печени.

Нарушения дефекации (задержка стула и понос) играют важную роль в диспепсическом синдроме при некоторых злокачественных новообразованиях в далекой зашедших стадиях. Застой кишечного содержимого способствует усилению явлений интоксикации, развитию метеоризма, вызывающего боли в животе, тошноты и ведет к дальнейшему снижению аппетита и прогрессированию истощения.

Из причин запора, непосредственно связанных с ростом новообразования, на первом месте стоит стенозирование ректосигмоидного отдела ободочной кишки первичной или врастающей в кишечную стенку опухолью органов малого таза (матка, яичники, предстательная железа). Иногда наблюдаются компрессия кишки опухолью извне и запор на почве сдавления спинного мозга при опухолевом поражении позвонков.

Чаще всего запор при распространенных опухолевых процессах обусловлен общим ослабленным состоянием больных, нарастанием кахексии и сопровождающей ее мышечной слабости. Снижение тонуса мышц брюшного пресса, сокращение которых является важным условием нормального акта дефекации, затрудняет опорожнение кишечника. Задержка стула возникает и вследствие нерациональных рекомендаций постельного режима больным, по общему состоянию вполне активным, чрезмерно механически щадящей диеты, состоящей из вываренной измельченной пищи, лишенной экстрактивных веществ. Подобная диета без достаточных оснований нередко рекомендуется больным не только с опухолевыми поражениями желудочно-кишечного тракта, но и с распространенными опухолями других локализаций.

Атония кишечника, вплоть до частичной кишечной непроходимости, отмечается как побочное нейротоксическое действие терапии винкристином примерно у 10—15% больных, причем даже без превышения рекомендованных доз цитостатика. К упорному запору ведет систематическое употребление слабительных средств, непосредственно стимулирующих перистальтику, и наркотических анальгетиков из группы опиатов.

Особое место среди серьезных причин задержки стула занимает поздняя лучевая патология дистальных отделов толстой кишки — стеноз на почве рубцово-индуративных изменений и рефлекторный запор при тяжелых язвенно-инфильтративных и эрозивно-десквамативных ректитах и ректосигмоидитах, которые до сих пор наблюдаются у 5—10% больных раком матки в сроки от 6 мес до нескольких лет после проведения сочетанной радиотерапии. Пожилой возраст, в котором наиболее часто встречаются злокачественные новообразования, накладывает свой отпечаток на функции кишечника, обычно в виде «атонического» фона, усугубляя запор, связанный с опухолью.

Лечение задержки стула, если оно не обусловлено причинами, требующими хирургического вмешательства (наложение противоестественного заднего прохода, паллиативное удаление опухоли сигмовидной кишки и др.), должно в первую очередь предусматривать назначение диеты, содержащей растительную клетчатку: свежие овощи и фрукты, вареная свекла, чернослив, необдирный хлеб и подобные пищевые продукты. Можно рекомендовать кисломолочные продукты (свежий кефир, простокваша). Сливки и молоко допустимо применять при условии, если они не вызывают усиленного брожения и метеоризма. Хорошее действие оказывает употребление растительного масла (подсолнечное, оливковое, льняное), что также возможно лишь при его хорошей переносимости. При сохранении активности целесообразны прогулки, умеренная физическая нагрузка; приносит пользу легкий массаж живота. Больные должны быть обучены правильному дыханию животом, что способствует облегчению акта дефекации. В случае значительных затруднений дефекации особенно вследствие механических препятствий помощь оказывают клизмы с гипертоническим раствором хлорида натрия (20—30 мл 10% раствора), медицинской желчью (20—30 мл), растительным маслом (30—50 мл), суппозитории с глицерином. При стойком запоре назначают очистительные клизмы (с учетом противопоказаний — кровоточащих опухолей прямой и сигмовидной кишки, переперфоративных состояний и др.).

Если указанные меры не дают должного эффекта, возникает необходимость в слабительных средствах. Специфика патологии при распространенном раке заставляет с большой осторожностью относиться к решению, казалось бы, простого

вопроса о назначении слабительных средств, их выбору, особенно когда задержка стула непосредственно связана с опухолевым поражением дистальных отделов желудочно-кишечного тракта.

Во избежание осложнений при выборе слабительных необходимо ориентироваться на механизм действия отдельных групп препаратов. Достаточно в принципе учитывать, что эти средства делятся на четыре группы: смягчающие каловые массы (вазелиновое, оливковое и другие пищевые растительные масла), увеличивающие объем кала за счет набухания с последующей стимуляцией перистальтики (порошок морской капусты, агар-агар), солевые с осмотическим действием, разжижающие кал (сульфат магния, сульфат натрия, карловарская искусственная и натуральная соль, окись магния) и так называемые контактные стимулянты. В последнюю группу включают касторовое масло, дифенилметановые производные (фенолфталеин, изафенин, изаман) и содержащие антрахинон препараты ревеня, крушины (рамнил), плоды жостера, листья сенны и готовые средства из нее (например, пурсенид, сенаде, глаксена, экстракт сенны).

Представитель первой группы слабительных — вазелиновое масло при приеме внутрь в дозе от 15 до 45 мл на ночь почти не адсорбируется из желудочно-кишечного тракта и облегчает дефекацию за счет смягчения стула, частично благодаря задержке всасывания воды. Слабительный эффект вазелинового масла наименее травматичен для больных с различной опухолевой патологией, в том числе и с новообразованиями дистальных отделов кишечника. Средство безопасно при угрозе перфорации.

Систематического приема вазелинового масла тем не менее следует избегать, так как оно подавляет всасывание жирорастворимых витаминов и провитамина А — каротина. Просачивание вазелинового масла в прямую кишку вследствие избыточной дозы или слишком быстрого пассажа по кишечнику иногда нарушает нормальные позывы на дефекацию, препятствует заживлению послеоперационных ран в аноректальной зоне и может индуцировать кровотечение из них [Fingl E., 1975]. Слабительное не следует давать вместе с едой вследствие того, что оно может вызвать задержку переваривания и абсорбции пищевых веществ. Целесообразно для коррекции вкуса смешивать вазелиновое масло с фруктовыми соками или добавлять к нему 5—10 капель масла перечной мяты на каждые 50 мл (указывать в рецепте).

Оливковое и другие жидкие пищевые растительные масла (подсолнечное, кукурузное, готовый препарат из льняного масла — линетол) в дозе 25—30 мл вызывают послабляющее действие, но не всегда переносимы (обострение холецистита, дискинезии желчных путей).

Применение слабительных второй группы — порошка морской капусты (1 чайная ложка) или агар-агара (5—15 г) показано только при атонических запорах и крайне нежелательно при частичной непроходимости механического характера, обусловленной сужением просвета или компрессией кишечного канала новообразованием (возникновение болей за счет растягивания кишки над сужением, усиление атонии впоследствии).

Следует соблюдать большую осторожность при даче подобных средств больным с сужением пищевода на почве опухоли, так как описаны случаи развития непроходимости пищевода вследствие быстрого набухания порошка от контакта с водой, секреторным отделяемым и задержки образующейся массы в виде пробки.

«Физическое» (осмотическое) действие солевых слабительных удобно для использования при самом стойком запоре у онкологических больных и преимущественно в случаях нарастающей механической кишечной непроходимости на разных уровнях как одна из экстренных мер. Доза сульфата магния до 15 г (как правило, 100 г 15% раствора, принимаемого внутрь глотками в течение 15—30 мин, часто с лимонным или другим соком для маскировки горького вкуса) вызывает жидкий или полужидкий стул через 3—6 ч. Более выраженным действием обладает сульфат натрия (15—30 г с 1—2 стаканами воды). Как легкое слабительное действует окись магния (жженая магнезия) по 3—5 г на прием.

Введение солевых слабительных может отражаться на состоянии других органов и систем больных диссеминированными формами опухолей, особенно при кахексии и обезвоживании.

Всасывающиеся в количестве до 20% от введенной дозы соли магния при частом приеме способны у больных с недостаточной выделительной функцией почек вызвать интоксикацию (гипермагниемия), проявляющуюся мышечной слабостью, гипотонией, изменениями ЭКГ, сонливостью, спутанностью сознания (содержание магния в плазме крови составляет 0,75—1,6 ммоль/л). Исходя из этого назначение солей магния на фоне азотемии и других симптомов почечной недостаточности противопоказано.

Гипертонические растворы солевых слабительных вызывают задержку воды в кишечнике, а затем ее обильную потерю с каловыми массами. Для предупреждения обезвоживания и антидиуретического действия питьевой режим должен быть достаточно свободным. Полезно помнить также, что слабительные, содержащие ион натрия, нежелательно назначать больным с сопутствующей выраженной сердечной недостаточностью ввиду частичного всасывания соли из кишечника.

Лишь при полной уверенности в том, что желудочно-кишечный тракт при распространенном опухолевом процессе интактен, допустимо применение контактных «стимулирующих» слабительных, лучше — растительных препаратов, упомянутых выше. Способы их использования описаны повсеместно. Новые данные свидетельствуют о том, что эти слабительные не обязательно возбуждают перистальтику за счет раздражения слизистой оболочки кишечника, стимуляции интрамуральных нервных сплетений или непосредственно гладкой мускулатуры. Имеется предположение, что они снижают кишечный гипертонус, препятствующий нормальному продвижению каловых масс. Более быстрый пассаж по кишечному каналу уменьшает всасывание воды и размягчает каловые массы [Fingl E., 1975].

Оба механизма позволяют понять происхождение болей в животе и периодическое возникновение кишечных колик у больных с опухолевыми поражениями кишечника при приеме фенолфталеина, изафенина или даже растительных слабительных из этой группы.

Необходимо помнить, что при усилении под влиянием слабительных моторной функции кишечника в той или иной степени может иметь место расширение его сосудов. При приеме сильнодействующих слабительных эта гиперемия может распространиться и на другие органы малого таза, в частности на матку. Таким образом, прием слабительных может спровоцировать не только кишечное кровотечение при соответствующей локализации опухоли, но и метроррагию при раке женских половых органов.

Очевидно, противопоказания к назначению тех или иных слабительных при задержке стула у больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях имеют едва ли не большее значение, чем показания. Опасности нарушений моторики кишечника, водного, электролитного и витаминного баланса за счет локального и системного действия различных слабительных становится, конечно, реальными при многократном их применении. Неблагоприятный обменный фон при диссеминированных формах рака, большей частью при первичных и метастатических опухолях органов пищеварения, все же не позволяет точно прогнозировать время наступления побочного действия и заставляет максимально индивидуально и обоснованно подходить к использованию способов ликвидации задержки стула. Одного или нескольких из них обычно достаточно для получения желаемого результата при самых различных (кроме полной кишечной непроходимости) видах запора, которые встречаются при злокачественных новообразованиях. Как исключение, только при запорах у больных с карциноматозом брюшины, не разрешаемых с помощью других средств и отсутствии общих противопоказаний, допускают прием больших доз дексаметазона (до 10 мг в сутки) внутрь [Levy M., 1982]. Препарат, уменьшая вторичные воспалительные реакции и отек, способствует ликвидации задержки стула.

Специальные меры стимуляции перистальтики требуются при тяжелых нарушениях моторики кишечника, вызванных винкристином и очень редко винбластином. Хотя до конца механизм этих нарушений не выяснен, можно предполагать, что он связан с угнетением процессов проведения возбуждения в нейромышечных синапсах.

Дополнительное назначение прозерина (0,015 г 2 раза в день внутрь или по 1 мл 0,05% раствора подкожно), галантамина (нивалина) по 1 мл 1% раствора подкожно в течение 1—2 дней наряду с глютаминовой кислотой (по 0,5 г по 4—6 раз в день), витамином В₁₂ и ганглероном (2 мл 1,5% раствора подкожно или внутримышечно 2—3 раза в день) позволяет практически всегда добиться стула.

Метеоризм, сочетающийся большей частью с запором, иногда относится врачами, которые курируют онкологических больных, к «второразрядным» симптомам и не корректируется. Субъективный дискомфорт, причиняемый повышенным образованием газов в кишечнике или затруднением их отхождения, между тем заслуживает внимания и может быть устранен.

В случае, если резко выраженный метеоризм не является предвестником более серьезной патологии и требует только лекарственных мероприятий, стоит вспомнить давний опыт назначения пищевых приправ и галеновых препаратов из эфирноносных растений. Тмин, масло укропа (2—3 капли) целесообразно просто добавлять в пищу. Анисовое масло (01. Apisi) принимают по 1—2 капли, укропную воду (Aqua Foeniculi) — до 3—6 раз в день по 1 столовой ложке. Хорошее симптоматическое действие оказывает настойка перечной мяты (15 капель на прием), мятная вода (Aqua Menthae piperitae, разовая доза 15—30 мл), чай из ветрогонного сбора, настой ромашки и их комбинации. «Патентованные» средства для подавления метеоризма отсутствуют. Для этих целей в дополнение к растительным средствам применяют активированный уголь (карболен).

Значительные терапевтические проблемы возникают при упорном поносе. Правда, понос, непосредственно связанный с наличием распространенного опухолевого процесса, встречается редко. Он может наблюдаться при поражении тонкого кишечника на почве лимфогранулематоза, при «нелимфогранулематозных» злокачественных лимфомах, раке ободочной кишки (главным образом восходящего отдела). Не очень часто понос сопутствует раку желудка; причиной этого обычно является секреторная недостаточность. Более закономерно понос возникает как осложнение специального противоопухолевого лечения: в результате лучевых повреждений тонкой кишки, оперативных вмешательств (гастрэктомия, субтотальная резекция желудка и колэктомия), сопровождающихся нарушением всасывания воды из кишечника, энтероколита, индуцированного цитостатиками из группы антиметаболитов (метотрексат, фторурацил) и приобретающего затяжное течение.

Другими причинами поноса могут быть обострение сопутствующих заболеваний — хронического анацидного гастрита и энтероколита, активизация кандидозной инфекции и прочих явлений дисбактериоза на почве нерационального применения антибиотиков широкого спектра действия.

Та или иная степень дисбактериоза вне связи с приемом антибиотиков не всегда достаточно принимается во внимание как важный компонент механизма развития диареи при распространенном опухолевом процессе. Нарушению равновесия кишечной микрофлоры способствует как общее снижение иммунитета, так и локальные изменения в кишечнике: поражение его опухолью, дегенерация кишечного эпителия в связи с лучевой терапией и применением антиметаболитов.

В оценке клинической картины и выявлении генеза диареи большую помощь оказывают целенаправленные лабораторные исследования. Помимо клинического анализа кала (копрограмма и определение скрытой крови), всегда желательное бактериологическое исследование. Основное значение должно придаваться обнаружению патогенных стафилококков (посев кала на элективную среду Чистовича) и дрожжеподобных грибов.

Выводы в отношении патогенного значения последних возможны только после их количественного определения. Особенно важно производить подобное исследование в динамике. Повышение числа дрожжеподобных грибов от анализа к анализу уже определенно свидетельствует о роли их в патологическом процессе. В то же время нередкая формулировка ответа лабораторного анализа «в кале обнаружены дрожжеподобные грибы» может только дезориентировать врача.

Подтверждением дисбактериоза служит также появление в кале большого количества гнилостной микрофлоры: протей, *V. faecalis alcaligenes*, а также *Pseudomonas aeruginosa*, энтерококков и *V. paracoli*.

Особенно тяжким осложнением дисбактериозного характера, чаще всего обусловленным антибиотикотерапией, является острый стафилококковый энтерит, протекающий с тяжелой интоксикацией, бурной симптоматикой и непосредственно угрожающий жизни.

Симптоматическая терапия диареи у онкологических больных осуществляется с учетом ее конкретного патогенеза и в общем виде заключается в назначении диеты, препаратов, уменьшающих перистальтику кишечника, противоспалительных вяжущих средств, биологических средств, нормализующих кишечную флору, антимикробных и противогрибковых агентов, замещении секреторного дефицита хлористоводородной кислоты и ферментов.

Принципы диетического питания при хроническом ана-цидном гастрите и энтероколитах— высококалорийная, механически и химически щадящая пища с достаточным количеством белков и витаминов — применимы и в лечении поноса при распространенных опухолях. Неоправдано исключение из диеты молочных и мясных продуктов. Первые следует давать в виде кисломолочных жидкостей (кефир, ацидофилин), вторые — в измельченном и вареном виде. Запрещаются фрукты и соки, способствующие бродильным процессам (виноград, персики, абрикосы, груши и сливы). Показаны соки из черной смородины, брусники и черноплодной рябины, содержащие антибродильные и вяжущие вещества. По-видимому, с вяжущим противовоспалительным действием пектина на слизистую оболочку связано выраженное противопонное действие блюд из вареной и тушеной тыквы, отвара из выжимок (кожуры) зрелых яблок, сушеной коры граната, издавна применяющихся в народной медицине наряду с обволакивающим действием рисового отвара и суспензии крахмала в воде (1 чайная ложка на полстакана воды комнатной температуры). Не лишен смысла прием внутрь измельченного порошка мускатного ореха, весьма эффективного при диарее, вызванной цитостатиками (порошок от одного мускатного ореха добавляют к 0,5 л вина типа кагора, кипятят на водяной бане примерно при температуре 60—80°C в течение 10 мин, взбалтывают, дают несколько раз в день по 1—2 столовых ложки).

В качестве средств, дополняющих любую «этиологическую» симптоматическую терапию диареи при диссеминированном раке, рекомендуются адсорбенты (белая глина, активированный уголь в виде препарата «карболен» около 8—10 г) и вяжущие средства, в том числе и растительного происхождения.

Из вяжущих неспецифических средств лечения поноса онкологическим больным целесообразно рекомендовать таннальбин в обычных дозах, основной нитрат висмута (Bismuthi subnitras, Bismuthum subnitricum) и дерматол (Bismuthum subgallicum) отдельно или лучше в комбинированных прописях с калоформирующими веществами — солями кальция. Одна из таких прописей, испытанных многократно в практике отделения лекарственной терапии Института онкологии:

Calcii carbonici 1,5

Tannalbini 0,5

Bismuthi subnitras 0,5

Dermatoli 0,5

M. f. pulv. D. t. d. № 10

S. no 1 порошку 3 раза в день.

Указанная комбинация вяжущих препаратов с карбонатом кальция эффективна во многих случаях, но не при поносе, обусловленном обширным опухолевым поражением кишечника (лимфогранулематоз, лимфо- и ретикулосаркома и др.)- Окрашивание стула в черный цвет (висмут) должно приниматься в расчет при наблюдении за желудочно-кишечной геморрагией.

Иногда одно применение смеси калоформирующих препаратов кальция, обладающих к тому же определенным противовоспалительным действием (например: Calcii carbonici, Calcili ilactici, Calcii phosphorici aa 1 г по 3 порошка в день), оказывает благоприятное действие, особенно после колэктомий.

При поносе у онкологических больных могут широко использоваться растительные средства, обладающие вяжущим и противовоспалительным действием — чай из цветов ромашки, экстракт ромашки (ромазулон), настой соплодий ольхи, плодов черники, черемухи, отвар травы зверобоя, корневища и корня кровохлебки и коры дуба. Методы приготовления этих средств для приема внутрь указаны в широко распространенных фармакотерапевтических справочниках. Выраженное противовоспалительное, в том числе и локальное действие глюкокортикоидов в ретенционных микроклизмах (суспензия гидрокортизона или кортизона ацетата 2,5% по 2—5 мл; в крайнем случае — 0,025 г преднизолона на 20—50 мл воды) может найти применение в симптоматической терапии диареи у больных неоперабельными инфильтративными формами рака прямой кишки. Механизм лечебного действия процедуры заключается в расширении просвета кишки в результате уменьшения перифокального воспаления, отека и соответственно задержки кала со скоплением над уровнем обструкции жидкого кишечного содержимого. Из прямой кишки всасывается всего 20—25% введенной дозы глюкокортикоидов, что позволяет в данном случае не считаться с их системным воздействием. Кровотечений глюкокортикоиды не провоцируют.

Основной задачей симптоматической терапии при поносе у больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях, естественно, является «причинное» лечение.

При установленном или предполагаемом дисбактериозе показано применение биологических препаратов из микробов— представителей нормальной микрофлоры кишечника: колибактерина, бифидумбактерина, лактобактерина и бификола. Содержание в указанных препаратах для внутреннего применения живых, антагонистически активных в отношении патогенных и условно-патогенных кишечных бактерий микробов способствует восстановлению нормального биоценоза с ликвидацией диареи.

Перечисленные препараты выпускаются в ампулах (порошок) или во флаконах (таблетки). Содержимое ампулы с колибактерином растворяют в охлажденной кипяченой воде (1—2 мл) и после этого доводят объем суспензии до 50—60 мл (1/4 стакана) непосредственно для приема внутрь (6—10 «доз» в сутки, разделенных на два приема). В зависимости от количества «доз», указанных на ампуле, регулируется число их на один прием. В любом случае препарат готовят только перед употреблением. Техника приготовления к приему бифидумбактерина, лактобактерина или комплексного препарата бификола не отличается от описанной выше, как впрочем, и дозы. Применение одного из этих биологических препаратов, как правило, не менее чем в течение 20—45 дней не встречает противопоказаний.

Выбор антибактериальных препаратов для симптоматического лечения поноса у онкологических больных менее сложен, чем само решение об их применении, требующее клинических и лабораторных обоснований ввиду всегда существующей возможности усиления дисбактериоза. Понятно поэтому, что при необходимости лучше в первую очередь прибегать не к антибиотикам, а к кишечным антисептикам— энтеросептолу, мексаформу, интестопану и даже плохо адсорбируемым из кишечника сульфаниламидам — сульгину и фталазолу, используемым в обычных дозах. Мексаформ благодаря одному из содержащихся в нем компонентов обладает дополнительным спазмолитическим действием. Мексаза, включающая

ферментные препараты и дегидрохоловую кислоту, оказывает многостороннее благоприятное влияние на функцию пищеварительного тракта, но назначают ее на короткий срок (до 5—7 дней).

Из антибиотиков в качестве крайней меры купирования поноса целесообразно применение внутрь препаратов из группы аминогликозидов, мало всасывающихся из кишечника и обладающих широким спектром действия: неомицина (0,1 г в таблетках 2—3 раза в день), мономицина (0,25 г до 4 раз в сутки) и канамицина (0,25—0,5 г до 5—6 раз в сутки). Эти препараты активны в отношении грамотрицательной флоры (эшерихии, шигеллы), в высоких концентрациях в отношении протей, псевдомонад и стафилококков, обнаруживаемых при бактериальном поносе у ослабленных больных злокачественными новообразованиями. Существенно, что ни один из них не вызывает стафилококковой и грибковой суперинфекции. При кандидозной этиологии поноса препаратами выбора остаются до сих пор нистатин и леворин (дозы по 500 000 ЕД до 4 раз в день).

Видное место в системе симптоматических лечебных мероприятий при диспепсических явлениях на фоне распространенного опухолевого процесса занимает использование средств, усиливающих секрецию желудочного сока (или компенсирующих ее отсутствие), а также ферментных препаратов, поскольку естественная продукция пищеварительных ферментов желудка, поджелудочной железы и кишечника у подобных больных вследствие ряда причин резко угнетена.

Стимуляция выработки желудочного сока, а следовательно, и аппетита происходит при приеме горечей, вкусовых и экстрактивных веществ, органических кислот, о чем было сказано выше. Удовлетворительное действие при ахилическом поносе оказывает назначение желудочного сока— искусственного (пепоидил) или предпочтительнее натурального (обычно в сочетании с хлористоводородной кислотой и пепсином).

Необходимым компонентом терапии при диарее является применение ферментных препаратов из поджелудочной железы. К ним относятся панкреатин, содержащий преимущественно трипсин и амилазу, фестал и панзинорм-форте — комбинированный препарат, в состав которого входит экстракт слизистой оболочки желудка, желчи, панкреатин, аминокислоты. В одной таблетке панзинорма-форте содержится 6000 МЕ липазы, 450 МЕ трипсина, 1500 МЕ химотрипсина и 7500 МЕ амилазы. Эта комбинация ферментов при приеме внутрь во время еды (1—2 драже 1—2 раза в день) обеспечивает лучшую перевариваемость жиров, белков и углеводов.

Болевой синдром при поносе у онкологических больных, если он не связан с другими причинами, не имеет самодовлеющего значения, но корригируется препаратами из группы белладонны и ее алкалоидов (атропин), платифиллином или некоторыми синтетическими холинолитиками — (метацин). Назначение препаратов опия (настойка опия простая— 5—10 капель на прием; капли желудочные, содержащие 10% настойки опия, разовая доза 15—20 капель) справедливо не поощряется в онкологической (хирургической) клинике ввиду того, что это может помешать диагностике острых поражений органов брюшной полости.

Самые серьезные последствия поноса — потеря воды, электролитов и продуктов неполной абсорбции пищи — усугубляют нарушения, сопровождающие распространенный опухолевый процесс, и требуют специального терапевтического вмешательства. Однако симптоматическое лечение в этих случаях мало отличается от реабилитационных мероприятий при упорной рвоте или кахексии.

Успех симптоматической терапии диспепсического синдрома у больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях определяет ее адекватность по отношению к ближайшим механизмам расстройств и комплексность. Выбор симптоматического лечения, которое одновременно оказывало бы регулирующее влияние на возможно большее число сдвигов, помогает при необходимой разносторонности воздействий избежать полипрагмазии.

Глава VI

ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫХ И ДИССЕМНИРОВАННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Боль с достаточным основанием считается одним из самых распространенных и тяжелых патологических синдромов при раке. Несмотря на то что этот синдром в целом не совсем характерен для первичных опухолей и большей частью является спутником диссеминированных форм злокачественных новообразований, умеренными и тяжелыми болями страдают примерно 60% всех онкологических больных и, как установлено специальными исследованиями, 87% больных в терминальной фазе заболевания [Bonica J., 1980].

Отмечаются определенные колебания частоты болевого синдрома в зависимости от локализации злокачественных новообразований. По данным К. Foley (1979), особой частотой болевого синдрома отличаются контингенты больных злокачественными опухолями костей (85%), полости рта (80%), мочеполовой системы (75% мужчин и 70% женщин). Промежуточное положение занимают в этом отношении больные раком молочной железы (52%), легкого (45%) и органов желудочно-кишечного тракта (40%); гораздо реже регистрируются боли при злокачественных лимфомах (20% больных) и совсем редко — при лейкозах (5%).

Период наступления боли зависит прежде всего от места расположения опухоли—в ограниченной полости, рыхлых или плотных тканях, полых и хорошо растягивающихся органах и т. д., но большей частью сам этот факт свидетельствует о том, что новообразование имеет значительный объем. Так, например, при опухолях почек, печени, молочной и щитовидной железы, женских гениталий и ряда других локализаций возникновение болей показывает, что опухоль достигла значительных размеров, растягивает, прорастает капсулу органа или врастает в соседние ткани. Рак легкого вызывает болевые ощущения при относительно небольшой опухоли лишь тогда, когда опухоль располагается субплеврально и уже в ранней стадии в процесс вовлекаются плевральные листки (при этом появление патологического выпота в плевральной полости

вначале практически проходит безболезненно). Выраженный болевой синдром при раке предстательной железы указывает обычно на метастатическое поражение костей скелета, хотя первичный очаг может быть очень небольшим. Наиболее часто болевой синдром (различный по интенсивности) выявляется при раке органов пищеварения, чему способствуют такие причины, как сопутствующий воспалительный процесс, механические нарушения прохождения пищи. Особенно выражена боль при первичном раке поджелудочной железы или прорастании ее опухоли, исходящей из близкорасположенных органов. Даже незначительные по размеру первичные и метастатические опухоли мозга могут вызывать головные боли.

Интенсивность и характер болевого синдрома связаны и с другими индивидуальными анатомическими особенностями органа, в котором развивается опухоль,— чувствительностью и степенью иннервации. Известно, что выраженные боли при метастазах в кости находятся в связи, с соответствующей реакцией периоста. Наоборот, как это ни парадоксально, опухолевые поражения кожи без воспаления или суперинфекции, несмотря на богатый рецепторный аппарат последней, почти не сопровождаются болями.

Механизмы развития болевого синдрома у больных злокачественными новообразованиями заключаются в инвазии (инфильтрации) опухолью нервных структур, компрессии их, обструкции, растяжении и сдавлении органов, окклюзии сосудов, развитии ишемии, воспаления и инфицирования опухоли с вовлечением в процесс расположенных рядом тканей.

Из различных сводок следует, что у 77% больных боли прямо связаны с этими механизмами, у 19% больных обусловлены последствиями хирургического вмешательства (торакотомия, мастэктомия, ампутация конечности и др.), лучевой и химиотерапии и у 4% не зависят от наличия опухоли или проведенного специального лечения. Ниже представлена более детально структура болевого синдрома у онкологических больных и его конкретные причины, подлежащие анализу при попытках «каузальной» анальгетической терапии.

Основные причины развития болевого синдрома при злокачественных новообразованиях

I. Первичные, связанные с опухолевым ростом

1. Компрессия нервных структур (сплетения, стволы, корешки и др.) первичной опухолью или метастазами.
2. Инфильтрация и деструкция опухолью нервных структур с раздражением окончаний чувствительных нервов.
3. Инфильтрация, деструкция, растяжение или сдавление тканей с богатой чувствительной иннервацией (вовлечение костей — периоста, эндоста, мозговых оболочек и др.).
4. Сдавление, растяжение или деструкции полых органов (пищеварительный тракт, мочевые пути и др.).
5. Окклюзия или компрессия кровеносных сосудов.
6. Обструкция или сдавление лимфатических сосудов (лимфостаз).

II. Вторичные, обусловленные осложнениями опухолевого процесса

1. Патологические переломы костей (конечности, позвоночник).
2. Некроз опухоли с воспалением, инфицированием, образованием язв и полостей распада.
3. Перифокальное воспаление с инфицированием, образованием полостей распада и язв.
4. Воспаление и инфицирование отдаленных органов в связи с нарушением оттока (мочевые пути, протоки желез внешней секреции, желчные пути) и перфорацией (перитонит и др.).
5. Артериальный и венозный тромбоз на почве компрессии (ишемические боли, тромбофлебит).

III. Последствия общих обменных расстройств и местных нарушений питания тканей в результате иммобилизации

1. Пролежни.
2. Трофические язвы.

IV. Паранеопластические синдромы

1. Полимиозиты (дерматомиозит).
2. Карциноматозная сенсорная нейропатия.
3. Остеоартропатия.

V. Осложнения противоопухолевого (хирургического, лучевого и цитостатического) лечения

1. Фантомные боли.
2. Анастомозиты.
3. Образование спаек в серозных полостях (брюшная, плевральная).
4. Отеки конечностей после лимфаденэктомий.
5. Лучевые повреждения кожи, подкожной клетчатки, костей, органов желудочно-кишечного тракта, мочевых путей, спинного мозга.

6. Повреждения поверхностных вен (флебит, тромбофлебит) в результате введения некоторых цитостатических препаратов.
7. Токсические полиневриты (после лечения винкаалкалоидами).
8. Постгерпетическая невралгия.
9. Стероидные артромиопатии (псевдоревматизм, синдром «отмены»).
10. Асептические некрозы костей (головки плеча и бедра) после лечения глюкокортикоидами.
11. Перинеальные боли при лечении эстрогенами (рак предстательной железы).

В результате опухолевого роста возникает раздражение рецепторов, воспринимающих боль: экстерорецепторов кожи, подкожной клетчатки, видимых слизистых оболочек, интероцепторов слизистых оболочек внутренних органов, надкостницы, мозговых оболочек и других тканевых структур, воспринимающих импульсы из внутренней среды организма. Важное значение может иметь поражение опухолью путей, проводящих болевое раздражение,— скелетных и симпатических нервов.

Выбор оптимального варианта лечебного анальгезирующего воздействия возможен лишь при тщательном анализе конкретных причин боли. Из приведенной схемы видно, что болевой синдром при злокачественных новообразованиях в далеко зашедших стадиях полиэтиологичен. Перечень типичных причин болей, прямо или косвенно связанных с опухолевой патологией, позволяет приблизительно определить общие направления симптоматической противоболевой терапии, однако он одновременно не оставляет сомнений в том, что перед началом ее во многих случаях должны быть решены весьма серьезные дифференциально-диагностические вопросы.

При постановке их целесообразно иметь в виду, что болевой синдром у онкологических больных может быть обусловлен патологией, не имеющей ничего общего с опухолью: обострением хронических дистрофических и воспалительных процессов, суперинфекцией и т. д. Например, почти всегда возникает необходимость дифференцировать боли типа межреберной невралгии и грудного радикулита неспецифического характера от тех, которые вызваны метастатическим поражением позвонков. У больных с опухолями, метастазирующими гематогенным путем (рак молочной, предстательной, щитовидной желез, мелкоклеточный рак легкого, светлоклеточный рак почки), вероятность специфического поражения позвонков даже при отсутствии сильно запаздывающих позитивных рентгенологических данных всегда очень высока. Нередко поражения позвонков наблюдаются при злокачественных лимфомах (в первую очередь при лимфогранулематозе), дающих к тому же корешковые симптомы на почве разрастаний в спинномозговом канале или компрессии пораженными забрюшинными лимфатическими узлами. «Невралгические» боли в грудной клетке характерны для деструкции ребер или как первое проявление поражений париетальной плевры (рак легкого, молочной железы, злокачественные лимфомы).

Причиной гипердиагностики опухолевых изменений иногда является болевой синдром в ранней фазе развития опоясывающего лишая, когда еще нет кожных высыпаний, или в случаях токсического («винкристинового») неврита. Наконец, у ряда больных, особенно у пожилых и тучных (что достаточно типично для страдающих раком молочной железы и эндометрия) картина грудного и, реже, пояснично-крестцового радикулита может быть проявлением остеохондроза соответствующих отделов позвоночника.

Гораздо более закономерно причиной болей в области грудины, таза, проксимальных отделов трубчатых костей верхних и нижних конечностей является метастатическое поражение. Клиническим указанием на преимущественно неопластическую природу костно-суставных «невралгических» и «мышечных» болей служат в определенной степени их асимметричность и локализация, близкая к первичному опухолевому очагу.

Компрессия нервных структур с развитием болевого синдрома наиболее характерна для роста опухоли в замкнутом пространстве, ограниченном плотными тканями (кости, хрящи), как, например, в полостях таза или черепа. Аналогичным образом жестокие боли вызывают новообразования в полостях носа, синусах и Орбите. При податливости окружающих опухоль тканей происходит смещение нервных стволов без тяжелых болей. Так, синдром медиа-стиальной компрессии (злокачественные лимфомы, первичные и метастатические опухоли средостения) редко ведет к выраженным болям, если процесс не переходит на плевру и переднюю грудную стенку.

Болевой синдром при деструкции тканей в классическом варианте наблюдается у больных с костными метастазами (раздражение надкостницы, переломы). Вместе с тем в отдельных наблюдениях метастазы остеобластического и остеокластического типа протекают бессимптомно и обнаруживаются только при патологических переломах. Тяжелые боли дает поздний радионекроз костей, легче диагностируемый по совокупности клинических данных (учет поглощенной дозы излучения, изменения кожи и др.), чем по одним рентгенограммам. Принципиально деструкция любых тканей способна привести к болям.

Обычным для опухолевой обструкции является сужение просвета полых органов пищеварительного тракта, вызывающее коликообразные боли, иногда без четкой локализации. Непроходимость пищевода, помимо дисфагии, выражается загрудинными тупыми болями. Стеноз привратника дает нередко болевые ощущения жжения в области сердца. Подобная обструкция способна имитировать боли, сходные с наблюдающимися при ишемической болезни сердца. Указанием на обструкцию желчных путей или тонкого кишечника могут быть коликообразные боли в животе, при которых рентгенологически не обнаруживаются органические изменения в ободочной кишке и желудке. Интермиттирующий характер колик с иррадиацией в паховые и поясничную области в отличие от непроходящих перитонеальных болей наводит на мысль о кровоточащей опухоли почки с закупоркой мочеточника кровяным сгустком. При этом необходимо исключить наличие конcrementов.

Окклюзия более или менее крупных артериальных и главным образом венозных сосудов приводит к развитию болей дистальнее места закупорки и не вызывает сложностей при дифференциальной диагностике. Лимфостаз в области верхних и нижних конечностей (обычно на почве метастазов в соответствующие лимфатические коллекторы) протекает без болей до тех пор, пока отек не достигнет критической степени.

Несколько реже встречается болевой синдром, связанный с некрозом опухоли, воспалением и присоединившейся инфекцией. Злокачественные новообразования слизистых оболочек полости рта, влагалища, прямой кишки, кожи особенно часто изъязвляются и при суперинфекции, вызывающей воспаление, служат источником болей. Усугубляющим тяжесть болей фактором можно считать плохой дренаж отделяемого при этих осложнениях в случаях новообразований головы и шеи, мочевого пузыря и почки.

Боль при распространенных формах злокачественных новообразований обычно сочетается с другими симптомами, обусловленными теми же механизмами, что облегчает распознавание ее непосредственных причин. «Раковый» болевой синдром разнообразен по клинике и не имеет каких-либо специфических черт, кроме, быть может, постоянства и прогрессирующего характера при отсутствии каузальной симптоматической терапии.

Всякому активному терапевтическому вмешательству в течение опухолевого болевого синдрома должно предшествовать правильное представление об индивидуальном пороге чувствительности к боли у данного больного.

Реакция на боль может быть неоднозначной у разных лиц и даже у одного больного в различные периоды заболевания. Восприятие болей зависит от исходного эмоционального состояния больного. Больные, информированные о наличии у них злокачественного новообразования или подозревающие это заболевание, реагируют на боль страхом, тревогой, депрессией, что обостряет ощущения болей. Вместе с тем хроническая боль усиливает эмоциональные нарушения, вызывает бессонницу, отказ от пищи, еще более усугубляя тяжесть состояния. В конце концов боль становится психологической доминантой.

Вопреки распространенному мнению, онкологические больные, страдающие хроническими болями, как правило, не привыкают к ним, а напротив, становятся еще более чувствительными и нетерпеливыми. Таким образом, первым условием терапии болевого синдрома является влияние на эмоциональную сферу, достигаемое применением как психотерапии в широком понимании этого термина (см. главу III), так и психофармакологических воздействий.

Принципиальные подходы к лечению боли при злокачественных новообразованиях систематизированы ниже с частичным использованием классификации R. Houde (1956).

Классификация методов обезболивающего лечения при распространенных формах злокачественных опухолей

I. Методы, связанные с устранением опухоли как причины болей

1. Удаление или разрушение опухолевых очагов, вызывающих компрессию, деструкцию или обструкцию органов и структур: а) хирургические паллиативные вмешательства; б) облучение с использованием внешних источников и введение радиоактивных изотопов; в) паллиативная химио- и гормонотерапия.

II. Способы, предусматривающие лечение осложнений опухолевого процесса

1. Декомпрессионные мероприятия: а) хирургические (обходные анастомозы, обеспечение дренажа из полостей и др.); б) консервативные (дренаж).

2. Иммобилизация, вытяжение (при патологических переломах костей).

3. Контроль за инфекцией и воспалением: а) хирургические процедуры (удаление некроза, дренаж и др.); б) антибактериальная терапия (антибиотики, антисептики и др.); в) противовоспалительное лечение (глюкокортикоиды и нестероидные анальгетики); г) гигиенические процедуры (туалет язв и др.).

4. Мероприятия по улучшению кровоснабжения: а) хирургическое удаление гангренозных тканей, тромбов и др.; б) нейрохирургические вмешательства, вызывающие увеличение кровотока (симпатэктомию и др.); в) спазмолитики, сосудорасширяющие средства, антикоагулянты; г) другие консервативные мероприятия (лечение тромбозов и др.).

III. Лечение осложнений специфической терапии опухолей

1. Лечение поздних лучевых повреждений кожи и слизистых оболочек: а) хирургическое (иссечение лучевых язв кожи с пластикой, колостомия при повреждениях прямой и сигмовидной кишки); б) лекарственное (применение противовоспалительных и стимулирующих репаративную регенерацию средств, агентов, рассасывающих индуративно-рубцовые изменения, некротических ферментов и др.).

2. Терапия локальных осложнений цитостатического лечения (консервативное лечение флебитов и тромбозов, стоматита).

IV. Симптоматическая терапия боли

1. Прерывание болевых проводящих путей: а) консервативные способы (блокады местноанестезирующими и нейротропными средствами периферических нервов, пара-вертебральные симпатические, пери- и эпидуральные, каудальные и интратекральные блокады); б) нейрохирургические способы (соматическая, висцеральная и краниальная нейротомия и нейрэктомия, симпатэктомию, хор-дотомия и трактомию).

2. Модификация восприятия боли: а) нейрохирургические способы (префронтальная лейкотомия и др.); б) фармако-терапия наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, седативными нейролептиками и различными другими средствами (дополнительное назначение транквилизаторов, психотропных препаратов); в) акупунктура и электроакупунктура.

Следуя представленной рабочей схеме при попытках устранения причины болей, необходимо прежде всего оценить возможности и целесообразность выполнения паллиативного или симптоматического хирургического вмешательства — удаления одного из наиболее крупных опухолевых очагов, частичной резекции опухоли, разгрузочных операций, способных на длительное время избавить больного от тяжелого дискомфорта.

Упорные и интенсивные боли, вызванные большим мест-нораспространенным первичным новообразованием (саркомой) с изъязвлением, могут явиться показанием к паллиативной ампутации конечности (хотя бы и при наличии диссеминации). Современный уровень хирургии и анестезиологии позволяет выполнять при поражениях костей пояса верхних и нижних конечностей паллиативные операции вплоть до межлопаточно-грудной и межподвздошной ампутации, которые вполне оправданы даже как мера по ликвидации болевого синдрома. Другим примером является мастэктомия при неоперабельном изъязвленном раке молочной железы, ликвидирующая источник болей, воспаления, кровотечения и инфекции.

Иногда удаление в целях ликвидации болей первичного опухолевого очага приводит к уменьшению отдаленных метастазов. Онкологической практикой это достоверно установлено по меньшей мере для светлоклеточного рака почки и нейробластомы у детей. Механизм регрессии метастазов не ясен, но предполагается, что он скорее всего связан с иммунологической перестройкой в организме [Verone-siU., 1973].

Каузальная терапия болевого синдрома нередко наталкивается на необходимость ликвидации хирургическим путем опухолевой обструкции органов желудочно-кишечного тракта мочевыводящих путей, желчных протоков, артериальных и венозных сосудов. Паллиативные гастростома, гастроэнтероанастомоз, холецистостома, энтеростома, наложение противоестественного заднего прохода, колостома, в отдельных случаях пересадка мочеточников и другие разгрузочные вмешательства выполняются повседневно не только в онкологической, но и в общей хирургической клинике.

Далеко не часто технически выполнимы и производятся операции по поводу окклюзии сосудов. Пожалуй, лишь при окклюзии сонной артерии быстро растущей хемодектомой (параганглиомой) или ее метастазами применяется резекция участка сосуда с замещением тефлоновый протезом [Veronesi U., 1973].

Практически отсутствуют оперативные возможности уменьшения болевого синдрома из-за компрессионного лимфостаза. Больные с распространенным опухолевым процессом обычно не доживают до реализации эффекта многоэтапных и сложных в условиях пониженных репаративных функций реконструктивных операций.

Срочная ламинэктомия при сдавлении спинного мозга эпидуральными разрастаниями опухоли (в основном злокачественные лимфомы) выполняется скорее для предотвращения параплегии, чем из-за болевого синдрома.

Консервативные декомпрессионные мероприятия при обструктивном болевом синдроме не имеют особой специфики. Они могут заключаться в отсасывании желудочного содержимого через зонд (стеноз привратника), введения на определенный срок длинного резинового зонда (обструкция тонкого кишечника), эвакуации пиометры (рак шейки матки и цервикального канала) и тому подобных процедурах.

Уменьшают боли при лимфостазе конечностей (состояние после мастэктомии и лучевой терапии по поводу рака молочной железы, параметральные рецидивы и метастазы рака шейки матки, различные метастатические и лимфомные поражения забрюшинных, главным образом пахово-подвздошных лимфатических узлов) возвышенное положение и бинтование с помощью эластического (трикотажного) бинта, легкий массаж от кончиков пальцев к проксимальным отделам, изредка применение мочегонных средств и специальные упражнения (махи руками, вращение поднятыми руками, ногами и др.), смысл которых заключается во внешнем форсировании лимфооттока за счет мышечных усилий.

Не встречает серьезных возражений мнение о применении там, где это допускает характер и локализация новообразования, противоболевого лучевого лечения (в том числе как этапа паллиативной радиотерапии). Над решением о проведении противоболевой лучевой терапии не должен доминировать сам факт распространенного опухолевого процесса. Окончательная оценка показаний и выработка плана подобного лечения, конечно, являются прерогативой радиолога, но возможности использования радиотерапии для борьбы с болью должны быть хорошо известны хирургу и терапевту, курирующим больного в этой фазе заболевания. Обсуждение вопроса о противоболевой (паллиативной) лучевой терапии всегда правомерно при первично неоперабельном раке, метастазах злокачественной опухоли в лимфатические узлы, кости и мягкие ткани, рецидивах после хирургического вмешательства и в ряде случаев на месте бывшего облучения. Определяющим эффектом противоболевого лучевого лечения фактором можно считать радиационную чувствительность опухоли.

Известно, что злокачественные новообразования делятся на радиочувствительные (семинома, тимома, лимфосаркома и другие злокачественные лимфомы, саркома Юинга, миелома, все базальноклеточные раки и некоторые эпителиомы), умеренно радиочувствительные (плоскоклеточные раки), умеренно резистентные (аденокарциномы) и радиорезистентные (нейрофибросаркомы, остеогенные саркомы, фибросаркомы, тератомы, меланомы, хондросаркомы). На чувствительности опухоли к ионизирующему излучению отражается также степень дифференцировки опухолевых клеток, соотношение стромы и паренхимы. Более радиочувствительны низкодифференцированные варианты рака с небольшим стромальным компонентом, малым размером, хорошим кровоснабжением и экзофитным типом роста [Переслегин И. А., Саркисян Ю. Х., 1973].

Ограниченные задачи противоболевого лучевого лечения позволяют рассчитывать на симптоматический эффект даже в случаях относительно радиорезистентных опухолей при явном компрессионном синдроме и инфильтрации опухоли с перифокальным асептическим воспалением нервных структур, хотя надо считаться с тем, что метастазы, как правило, гораздо менее чувствительны к ионизирующей радиации, чем первичные опухоли.

В частности, симптоматический или паллиативный противоопухолевый эффект удается получить от очаговой дозы 10—30 Гр (т. е. 1/4—2/3 обычной терапевтической дозы) при язвенных неоперабельных формах рака молочной железы и метастазах новообразования этой локализации в кости, лимфатические узлы (сдавление плечевого сплетения), метастатических костных поражениях при раке предстательной железы, первичном и метастатическом раке пищевода, кожи, папиллярном раке щитовидной железы, па-раметральных рецидивах и метастазах рака шейки матки и даже раке прямой кишки в случаях сдавления сакрального сплетения, не говоря уже о более радиочувствительных новообразованиях. Наихудшие результаты наблюдаются при метастазах светлоклеточного рака почки, перечисленных выше радиорезистентных саркомах

костей и мягких тканей. Крайне ограничены возможности противоболевого лучевого лечения при первично распространенном и метастатическом раке желудка (кардиальный отдел), ободочной кишки, поджелудочной железы.

Наличие множественных опухолевых очагов само по себе не должно являться психологическим барьером для противоболевого лучевого лечения, направленного в первую очередь на один или несколько очагов, обуславливающих тяжелый болевой синдром.

Для лучевого воздействия на боль отнюдь не обязательно использование мегавольтных источников (дистанционная гамма-терапия). При метастазах в кости и периферические лимфатические узлы, поверхностно расположенных опухолях удовлетворительный симптоматический эффект может быть получен с помощью глубокой рентгенотерапии (при напряжении 200—250 кВ). Применение контактных методов облучения с целью купирования болей (внутриполостные, внутритканевые) реально лишь в исключительных случаях и в специализированных учреждениях [Павлов А. С., 1967].

У онкологических больных, подлежащих только симптоматическому лечению, почти как правило, оказываются исчерпанными на предыдущих этапах возможности цитостатической терапии. Для новообразований многих локализаций цитостатическое лечение вообще невозможно. Кроме того, отдаленные метастазы в лимфатические узлы, печень, легкие, кости ряда первичных опухолей, относительно чувствительных к известным цитостатикам, явно более резистентны к тем же химиотерапевтическим агентам. В складывающейся ситуации довольно трудно возлагать надежды на эффективность химиотерапии, но все же попытки использовать цитостатики или их комбинации для получения субъективного противоболевого эффекта за счет порой незначительной регрессии опухоли нельзя не учитывать, если общее состояние больного этому существенно не препятствует (отсутствие выраженной кахексии, недостаточности печени и почек, угрозы кровотечения из опухоли при снижении числа тромбоцитов и др.).

Цитостатическая и гормональная терапия с противоболевой целью, естественно, может осуществляться в стационаре или амбулаторно только при постоянной консультации химиотерапевта или онколога, на которых лежит обязанность оценить перспективность процедуры, конкретный выбор цитостатика, режимов и программы лечения.

Для общей ориентации врача в указанном аспекте полезно иметь в виду сведения о противоопухолевом спектре отдельных гормональных препаратов, цитостатиков или их комбинаций, приведенные в главе VII при описании методов паллиативной химиогормонотерапии некоторых частных проявлений распространенного опухолевого процесса. Эти методы при новообразованиях соответствующих локализаций позволяют рассчитывать и на получение противоболевого эффекта.

Прерывание боли не является самоцелью при лечении осложнений опухолевого процесса или специфической противоопухолевой терапии, связанных с бактериальной, вирусной и грибковой инфекцией, воспалением и некрозом (инфицированные опухолевые язвы, стоматит, токсические невриты, флебиты, стероидные язвы желудка, «химический» цистит, лучевые язвы кожи и слизистых оболочек). Обезболивание в этих случаях достигается в результате комплексной симптоматической терапии, имеющей самостоятельное значение, что позволяет рассматривать ее отдельно в специальных главах (см. главы VII, VIII и IX).

Наиболее распространенным и доступным методом лечения болевого синдрома у больных с далеко зашедшим опухолевым процессом, когда дальнейшее специфическое противоопухолевое или «каузальное» симптоматическое лечение бесперспективно, является медикаментозная терапия. Арсенал болеутоляющих средств в настоящее время достаточно многообразен и дает возможность оптимального выбора анальгетиков, их сочетаний друг с другом и с некоторыми лекарственными препаратами, потенцирующими противоболевое действие.

Опыт между тем убеждает в том, что для практических целей гораздо выгоднее использовать сравнительно ограниченный набор лекарственных средств, особенности действия которых хорошо знакомы врачу в деталях и позволяют дифференцировать терапию боли в зависимости от тяжести и причин последней.

К препаратам с противоболевой активностью, нередко сочетающейся с другими влияниями (противовоспалительные, жаропонижающие и др.) относятся так называемые малые (ненаркотические) и большие (наркотические) анальгетики. В некоторые комбинированные (готовые) препараты входит несколько ненаркотических анальгетиков или средства наркотической группы.

Независимо от характеристики используемых средств действуют основополагающие, но, к сожалению, не всегда соблюдаемые *правила анальгезирующей терапии при злокачественных новообразованиях*. Первое из них состоит в выборе препарата, адекватного по эффекту ведущей причине болей, подборе его первоначальной дозы, оптимального пути введения и режима применения соответственно степени болевого синдрома. При этом учитываются особенности возрастных реакций, индивидуальная чувствительность к анальгетику, его переносимость и известное побочное действие.

Часто практикуемые так называемые условные назначения анальгетиков «при болях» совершенно неоправданы с этических и главное патофизиологических позиций. Ожидание болей является, прежде всего, моральным депрессирующим и стрессорным фактором для больного, не вызывает привыкания к ним, а, наоборот, понижает порог восприятия болевых ощущений и, как следствие, вызывает необходимость преждевременного повышения дозы анальгетика.

Обезболивающая терапия гораздо эффективнее, если она осуществляется исключительно на основе твердого порядка назначений лекарств «по часам» (обычно при болях средней тяжести через каждые 3—6 ч, ввиду того что большинство препаратов не действует дольше этого срока). Без этого невозможно «стирание памяти и страха боли», регулирование — снижение или аргументированное повышение дозы и рациональная эскалация способа анальгезии. Правилу «профилактики» боли придается настолько большое значение, что предлагается даже будить больного для очередного приема или инъекции анальгетика, несмотря на то, что в настоящий момент боли могут отсутствовать [Lewis B., 1982].

Другим правилом является поэтапность использования анальгетиков от менее сильнодействующих (и соответственно малотоксичных, не дающих привыкания) к сильнодействующим и от препаратов для приема внутрь к ректальным и инъекционным лекарственным формам с постепенным, идущим параллельно интенсивности болевого синдрома повышением разовой, суточной дозы препарата и учащением ритма его введения.

В порядке эскалации интенсивности противоболевой фармакотерапии к отдельным ненаркотическим анальгетикам подключают седативные и нейротропные средства, небольшие дозы наркотических анальгетиков типа кодеина и промедола внутрь, смеси тех и других препаратов, наконец, опиаты и смеси, состоящие преимущественно из наркотиков и центральных холинолитиков (скополамин внутрь или ректально) и только при возобновлении болей используют инъекционные формы препаратов.

Правильный выбор дозы при переходе на инъекции облегчают фармакологические данные об эквивалентном эффекте при пероральном, ректальном и парентеральном путях введения анальгетиков. В частности, для ненаркотических препаратов соотношения при упомянутых способах применения равны обычно 1:1:1. Исключение составляют реопирин и индометацин, которые инъецируются внутримышечно (реопирин) «ли назначаются в суппозиториях (индометацин) в большей дозе, чем внутрь: содержание бутадiona в таблетке первого препарата составляет 0,125 г, а в лекарственной форме для инъекции (ампула с 5 мл раствора) 0,75 г, соответственно для индометацина — 0,025 г в капсуле или драже и 50 мг в одной свече. Для самых распространенных в практике наркотических анальгетиков — кодеина, этилморфина (дионина), промедола, омнопона (пантопона) и морфина разовые дозы, применяющиеся перорально и ректально, примерно одинаковы, тогда как равный эффект в случае перехода с перорального приема на парентеральное введение промедола (подкожно, внутримышечно) достигается при сокращении дозы на 20%, омнопона (подкожно) — на 1/3, морфина на 1/2—2/3 (внутримышечно) или даже в 4—5 раз (внутривенно).

При назначении любого из глюкокортикоидов с целью обезболивания (впрочем, как по другим показаниям) в суппозиториях разовая и суточная дозы повышаются приблизительно в 4 раза по сравнению с приемом внутрь, так как из прямой кишки всасывается лишь около 25% препарата. Эквивалентным является применение подкожно, внутримышечно или внутривенно увеличенной в 1,5—2 раза пероральной дозы глюкокортикоидов в связи с особенностями активности их лекарственных форм. Дозы отдельных глюкокортикоидов — преднизолон, триамцинолон, метилпреднизолон, дексаметазон и др., содержащиеся в лекарственных формах для приема внутрь, отличаются иногда в 10 раз, но сбалансированы таким образом, что таблетки разных препаратов в общем аналогичны по эффективности. За исключением глюкокортикоидов, ни одно из средств лекарственной аналгезии при злокачественных новообразованиях не приводит к одинаковому или более выраженному обезболивающему эффекту при даче внутрь сравнительно с парентеральным введением.

Тактика симптоматической терапии боли на каждом этапе, обеспечивающая правильную и планомерную эскалацию интенсивности аналгезии, вытекает из приведенных правил и состоит в первоначальном назначении той дозы (или доз комбинируемых лекарственных средств), на обезболивающий эффект которой по меньшей мере в течение 3—4 ч можно полностью рассчитывать. В дальнейшем предпринимаются попытки установить минимальный уровень доз, оказывающих такое же действие. На фоне купирования болей по причинам, упомянутым выше, это удается сделать гораздо легче, чем при постепенном повышении дозы до минимально эффективной. Подобная тактика применима ко всем, но требует исключения для случаев назначения опиатов в пожилом и старческом возрасте, а также больным с выраженной кахексией. Ввиду непредсказуемых побочных реакций у этой категории больных сначала назначаются минимальные разовые дозы наркотических анальгетиков — промедола, омнопона и особенно морфина (не более 5 мг) и затем при отсутствии существенных осложнений повышаются каждые 24 ч на 50—100% до необходимой. Интенсификация обезболивания опиатами при достижении высоких доз (20—30 мг морфина) проводится осторожно, путем увеличения их каждый раз на 10—50%.

Добавление к анальгетическим средствам барбитуратов и антигистаминов с выраженным седативным действием способствует усилению обезболивающего эффекта, но приводит больного к состоянию оглушенности, пассивности, что не всегда желательно.

Раннее назначение синтетических, полусинтетических и натуральных опиатов при болевом синдроме, явно купируемом ненаркотическими анальгетиками, является типичной ошибкой. Для каждого больного, нуждающегося в обезболивании, врачом должен быть выработан ориентировочный план фармакотерапии с учетом происхождения болевого синдрома, его выраженности, реакции на проводимую терапию и вероятной продолжительности жизни больного. Эффект обезболивания при этом, как правило, возрастает.

Единого способа аналгезии для многочисленных вариантов опухолевого процесса и всех онкологических больных нет. Поэтому дифференцированная, соответствующая происхождению и тяжести болей лекарственная терапия при злокачественных новообразованиях базируется, помимо общих принципов применения обезболивающих средств, на сравнительном разнообразии существующих анальгетиков, учете особенностей их фармакологического действия и механизма действия.

Ненаркотические («малые») анальгетики представляют собой значительную химическую и гетерогенную по структуре и действию группу лекарственных средств — производных салициловой кислоты (салицилат натрия, ацетилсалициловая кислота, салициламид), пиразолон (антипирин, амидопирин, анальгин, бутадion), парааминофенола (фенацетин, парацетамол) и так называемых нестероидных противовоспалительных препаратов: индометацин (метиндол), мефенамовая кислота, ибупрофен (бруфен), напросин, пробон и др. В онкологической практике в качестве анальгетиков из них чаще всего применяются ацетилсалициловая кислота (аспирин), амидопирин (пирамидон), анальгин, фенацетин, парацетамол, индометацин, пробон или некоторые комбинированные со спазмолитиками препараты (баралгин).

Механизм обезболивающего действия ненаркотических анальгетиков еще не вполне выяснен. Предполагается, что они обладают центральным и периферическим влиянием: в центральной нервной системе (гипоталамус) они угнетают болевые импульсы в синапсах и в то же время, подавляя образование простагландинов в воспалительном очаге, предупреждают сенсibilизацию болевых рецепторов к механическому или химическому (брадикинин) раздражению [Woodburn D., Fingl E., 1975]. По-видимому, определенное значение имеет опосредованное аналгезирующее действие перечисленных средств через противовоспалительный эффект [Салямон Л. С., 1961]. Понятно поэтому, что ненаркотические анальгетики особенно действенны, когда опухолевый процесс осложняется сопутствующим воспалением, усиливающим выраженность болевого синдрома, а также при болях, исходящих из органов малого таза или типа невралгий и артралгий.

В отличие от ненаркотических анальгетиков наркотические (кодеин, гидрокодон, текодин, этилморфин или дионин, промедол, фентанил, эстоцин, пентазоцин или лексир, омнопон, морфин) при висцеральных болях у онкологических больных более эффективны. Однако клинический опыт показывает, что и ненаркотические анальгетики при назначении в

адекватных дозах сначала могут оказывать выраженное анальгезирующее действие, купируя болевые ощущения, в том числе и исходящие из внутренних органов. К. Vatz и соавт. (1976) считают, что для этого суточная доза ацетилсалициловой кислоты должна составлять 4—6 г, анальгина до 3 г, фенацетина или парацетамола 1,5 г, индометацина 100—150 мг. Складывается впечатление, что скептическое отношение к роли ненаркотических анальгетиков в симптоматическом лечении больных злокачественными новообразованиями имеет прямую связь с использованием обычных доз препаратов, достаточных для достижения требуемого эффекта во многих других случаях (в частности, в послеоперационной практике общехирургических клиник), но не при опухолевых заболеваниях. Аргументом в пользу этого лечения служат приведенные в табл. 7 данные Н. Herbershagen (1979), показывающие уровень доз различных средств из упомянутой группы, обеспечивающих контроль болевого синдрома у онкологических больных. Важно обратить внимание и на ритм введения препаратов.

В табл. 8 приведена сравнительная характеристика терапевтической активности некоторых ненаркотических анальгетиков между собой и с наркотическими обезболивающими, по данным С. Moertel и соавт. (1974), применявших препараты внутрь больным с неоперабельными опухолями.

Таблица 7.

Эффективные дозы и режимы применения ненаркотических анальгетиков при злокачественных новообразованиях

Препарат	Разовые дозы, г	Оптимальный режим применения
Ацетилсалициловая кислота	0,75—1,25	Каждые 3 ч
Фенацетин	0,4—0,6	» 3 ч
Парацетамол	0,6—0,8	» 3 ч
Амидопирин	0,45—0,8	» 3 ч
Бутадион	0,2—0,4	» 4 ч
Мефенамовая кислота	0,5	» 3 ч
Индометацин	0,05—0,075	» 4 ч
Ибупрофен	0,2—0,4	» 3 ч
Напросин	0,25—0,5	» 3—4 ч
Салициламид	0,75—1,0	» 3 ч

Как видно из табл. 8, ацетилсалициловая кислота даже в сравнительно небольшой дозе (0,3—0,6 г каждые 4 ч) является средством, вполне конкурентоспособным по анальгезирующему действию при иноперабельных злокачественных опухолях с другими препаратами из той же группы и кодеином в достаточно большой дозе. Тем не менее ацетилсалициловая кислота — отнюдь не универсальный анальгетик при распространенных формах злокачественных опухолей. В случае приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 3 г в день можно наблюдать в первое время обезболивающий эффект при рецидивах и метастазах новообразований женских гениталий в лимфатические узлы и другие структуры таза, метастазах рака молочной железы в кости и мягкие ткани (особенно в плевру).

Очевидно, что в анальгезирующей активности ненаркотических анальгетиков нет существенных количественных различий и ацетилсалициловая кислота могла бы считаться стандартным препаратом в лечении боли у онкологических больных. Вместе с тем нельзя не видеть выгоду использования качественных особенностей терапевтического и побочных действий отдельных других ненаркотических анальгетиков.

Таблица 8.

Сравнительная характеристика эффективности некоторых анальгетиков

Анальгезирующий агент	Разовая доза, г	Анальгезирующий эффект, %	Примечание
Ненаркотические анальгетики:			
ацетилсалициловая кислота	0,65	62	Статистически значимо выше, чем плацебо (P<0,05)
парацетамол	0,65	50	
фенацетин	0,65	48	
мефенамовая кислота	0,25	47	
Наркотические анальгетики:			
кодеин	0,065	46	

пентазоцин	0,05	54	
Нейролептики:			
промазин (пропазин) Плацебо	0,025	37 32	Статистически значимо ниже, чем ацетилсалициловая кислота (P<0,05)

Следует отметить, что длительный прием ацетилсалициловой кислоты связан с определенными и не столь редко наблюдающимися побочными действиями. Из осложнений, вызываемых препаратом, в первую очередь следует указать на ulcerогенное действие. Изъязвление слизистой оболочки желудка при этом часто сопровождается кровотечениями; геморрагический синдром усугубляется свойством ацетилсалициловой кислоты нарушать агрегацию тромбоцитов, что иногда является желаемым результатом применения препарата, например при угрозе тромбоэмболических осложнений, но у онкологических больных ведет к провокации кровотечения из язвенного дефекта опухоли желудка.

Одним из осложнений длительной терапии ацетилсалициловой кислоты могут быть также аллергические реакции (вазомоторный ринит, в дальнейшем приступы бронхиальной астмы, купируемые только применением глюкокортикоидов). Этих нежелательных свойств лишены такие эффективные ненаркотические анальгетики, как амидопирин, анальгин, фенацетин и парацетамол. Однако известно, что фенацетин способен вызывать некоторую эйфорию, в связи с чем к нему может вырабатываться пристрастие. Основным проявлением побочного действия фенацетина является его нефротоксический эффект и метгемоглибинообразование. При длительном приеме фенацетина может развиваться интерстициальный нефрит. Парацетамол, к сожалению, относительно редко используемый в онкологической практике, обладает значительно меньшим по сравнению с фенацетином побочным действием при выраженной анальгезирующей активности.

Для парентерального введения (внутримышечно или при необходимости даже внутривенно в разведении изотоническим раствором хлорида натрия) наиболее пригоден анальгин (1 или 2 мл 50% раствора). Анальгин и амидопирин можно назначать в суппозиториях по 0,5—1 г, что удобно для амбулаторной практики, и при трудностях перорального приема (рвота, дисфагия и др.).

Производные пиразолона (амидопирин, бутадиион) могут вызывать лейкопению, что нежелательно, особенно если ранее проводилась цитостатическая или лучевая терапия. В этом отношении опять-таки безопасен анальгин, который при выраженной анальгетической активности обладает относительно непродолжительным действием, но в отличие от прочих препаратов из этой же группы (и вообще остальных ненаркотических средств) подавляет спазм гладкой мускулатуры внутренних органов.

Выраженное анальгезирующее действие при метастазах в кости и мягкие ткани достигается применением внутрь индометацина в дозах до 100—150 мг в день (начиная с 25 мг 2 раза в день в капсулах с постепенным увеличением числа приемов и дозы), реопирина внутрь (1 драже 3 раза в день) и парентерально (3—5 мл готового ампульного раствора реопирина глубоко внутримышечно), реже — ибупрофена или брфена (0,2 г до 3 раз в день) и напросина (0,25 г 2 раза в день). Из перечисленных препаратов по крайней мере два первых противопоказаны для приема внутрь при опухолях желудочно-кишечного тракта ввиду раздражающего действия их на слизистые оболочки и ограничиваются при наличии признаков нарушения функции печени на почве метастазов. Введение реопирина и индометацина в свечах, как и внутримышечные инъекции реопирина, позволяет избежать перечисленных побочных реакций. Из пиразолоновых дериватов, по-видимому, ибупрофен вызывает наименьшее число осложнений при даче внутрь.

Ввиду малого клинического опыта пока еще недостаточно ясны преимущества нового препарата из группы гомопиримидазолов — пробона (ВНР) перед другими «малыми» (ненаркотическими) анальгетиками в симптоматическом лечении онкологических больных. Судя по опубликованным данным, пробон в дозе 300 мг 3—4 раза в день по выраженному обезболивающему эффекту не уступает анальгину, не дает существенных побочных реакций и потенцирует действие наркотических анальгетиков. В отличие от ацетилсалициловой кислоты пробон не стимулирует потоотделение.

Несмотря на широкое распространение комбинированных препаратов, содержащих смеси ацетилсалициловой кислоты с фенацетином, парацетамолом, амидопирином и кодеином, их аддитивный и тем более потенцированный анальгезирующий эффект представляется сомнительным при злокачественных новообразованиях. Сочетание ацетилсалициловой кислоты с пропразином и фенобарбиталом увеличивает лишь седативное, но не обезболивающее действие. Применение же ацетилсалициловой кислоты с кодеином (препарат «седалгин», содержащий, кроме того, фенобарбитал и кофеин) существенно увеличивает анальгезию, впрочем, как и добавление кодеина к амидопирину с анальгином, кофеином и фенобарбиталом (препарат — «пенталгин»). Подобные комбинации, вероятно, надо считать той переходной ступенью к интенсификации обезболивающей терапии при первичнораспространенных и диссеминированных опухолях, когда ненаркотические анальгетики становятся недостаточно эффективными. Наличие амидопирина и фенацетина в некоторых из перечисленных комбинированных препаратов ограничивает их применение.

Сводные данные о побочных действиях основных групп ненаркотических анальгетиков и противопоказаниях к их применению у онкологических больных представлены в табл. 9.

Наркотические анальгетики иногда отождествляют с опиатами. Между тем в отношении наркотических анальгетиков название «опиаты» до некоторой степени условно, так как среди их представителей находятся не только средства природного происхождения или полученные полусинтетическим путем, но и синтетические препараты, структура которых весьма отдаленно похожа на строение родоначального соединения из этого класса лекарственных препаратов — морфина. Модификация исходной структуры морфина сделала возможным получение анальгетиков с различной анальгетической активностью, седативным и противикашле-вым действием (табл. 10, 11).

Механизм анальгезирующего действия опиатов довольно сложен и не выяснен до конца. Известно, что они взаимодействуют с различными медиаторами нервного возбуждения; уменьшают высвобождение ацетилхолина в центральных и периферических холинергических нейронах, а также катехоламинов в центральной нервной системе. Морфин и другие

опиаты избирательно влияют на боль, не угнетая другие виды чувствительности — зрительную, слуховую, вибрационную, тактильную.

Таблица 9.

Побочные действия отдельных групп ненаркотических анальгетиков и противопоказания к их применению (модифицировано по Н. Herbershagen, 1979)

Группа препаратов (производные)	Основные побочные действия	Противопоказания к применению
Салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота, салициламид)	Поражения (раздражение) слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (кровотечения, ulcerация), аллергические реакции (кожные сыпи, отек Квинке, ринит, астма)	Опухоли желудка и кишечника. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в том числе в анамнезе), нарушения свертывания крови, тромбоцитопения (в том числе после применения цитостатиков и лучевой терапии)
Парааминофенола (фенацетин)	Метгемоглобинемия, гемолитическая анемия, нефротоксичность, головные боли	Анемия, недостаточность печени и почек, дыхательная недостаточность при заболеваниях (в том числе опухолях) легких
Пиразолона (амидопирин, бутадиион, комбинация — реопирин)	Кожные аллергические реакции, агранулоцитоз, желудочные кровотечения, нарушения электролитного обмена	Язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гранулоцитопения, выраженная миокардиодистрофия, почечная недостаточность. Опухоли желудка и кишечника, лейкопения
Индола (индометацин)	Поражения желудочно-кишечного тракта (кровотечения, ulcerация), лейкопения, психические расстройства (депрессия, астения)	Язва желудка, двенадцатиперстной кишки и других отделов желудочно-кишечного тракта, бронхиальная астма, паркинсонизм, эпилепсия, психозы. Опухоли желудка и кишечника, лейкопения
Антрапиловой кислоты (мефенамовая кислота)	Понос, желудочно-кишечные кровотечения, аллергия, астения	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания и опухоли желудочно-кишечного тракта

Таблица 10.

Сравнительная фармакологическая активность некоторых наркотических анальгетиков (по R. Catalano, 1975, с дополнениями Авдея Л. В., Данусевича И. К., 1976; Машковского JW. Д., 1985)

Препарат	Дозы, мг*				Лечебное действие			Побочное действие			
	эквивалентизирующая	средняя разовая	высшая разовая	суточная	аналгезирующее	седативное	противокашлевое	угнетение дыхания	тошнота и рвота	запор	развитие привыкания и пристрастия
Морфин	10	10—15	20	50	++	++	++	++	++	++	++
Промедол	40	20—40	40—50	160** 200***	+	+	+	+	+	+	+
Леморан	2	2—4	5	15	++	++	++	++	++	++	++
Пентазоцин	30	20—30	60***	360** 600***	++	++ или 0		++	++	+	++
Кодеин	120	15—50	50	200	+	+	+++	+	+	+	+
Текодин	10	10	10	30	++	++	+++	++	++	++	++
Гидрокодон	?	5—10	20	60	++	?	+++	?	?	?	++
Этилморфин (дионин)	?	10—20	30	100	+	?	+++	++	?	?	?

Таблица 11.

Время наступления максимального анальгезирующего эффекта, продолжительность действия и преимущественные показания к применению наиболее распространенных наркотических анальгетиков при опухолевом болевом синдроме

Препарат	Путь введения	Время наступления максимального эффекта, мин	Продолжительность действия, ч	Преимущественные показания по характеру и происхождению болей
Фентанил	Внутривенно	3—5	1/2—1	Острые болевые атаки (инфаркты внутренних органов, почечная и печеночная колики обтурационного характера и др.)
	Внутримышечно	5—10	1/2—1	
Кодеин	Внутрь	15—30	4—6	Метастазы в кости, компрессии внутренних органов и нервных структур, спастические боли, инфаркты органов
Промедол	Внутрь	20—30	3—4	Боли спастического характера — почечная, печеночная и кишечная колики на почве компрессии, метастазы в кости, сдавление нервных структур
	Подкожно	10—20	3—5	
	Внутримышечно	15—30		
Морфин	Внутрь	50—90	4—5	Боли различного генеза, за исключением кишечной и печеночной колики, задержки мочи. При почечной колике обтурационного характера — только при неэффективности других наркотических анальгетиков
Текодин	Внутрь	15—30	3—5	Те же, что и для морфина
	Подкожно	10—15		
Оmnopон	Внутрь	50—90	4—5	Те же, что и для морфина. Допустимо назначение при печеночной, почечной и кишечной коликах обтурационного или спастического генеза
	Подкожно	10—15		
Леморан	Внутрь	20—30	4—8	Те же, что и для омнопона
	Подкожно	10—15		

Все препараты из этой группы, очевидно, меняют ощущение боли: болевые стимулы распознаются, но не воспринимаются как собственно боль.

Морфин и прочие опиаты лучше всего действуют на продолжительные болевые ощущения, не доходящие до острых интермиттирующих приступов. При повышении доз наркотические анальгетики способны купировать наиболее тяжелые и острые боли. Общим их свойством является способность в той или иной степени вызывать эйфорию, что чаще наблюдается при введении больным, страдающим от болей (в случае отсутствия болей возможна, наоборот, дисфория — ухудшение настроения и возбуждение).

Различия в анальгетической активности морфина и его полусинтетических и синтетических заменителей, приведенные в табл. 10 и 11, дают определенные возможности выбора препарата в зависимости от конкретных причин, интенсивности и характера боли при распространенных формах злокачественных новообразований. Несмотря на то что в эквивалентных (дающих одинаковый или близкий обезболивающий эффект) дозах почти все перечисленные препараты вызывают качественно сходные побочные реакции, имеется разная индивидуальная чувствительность к ним как в смысле лечебного, так и побочного действия. Те же таблицы показывают, что часть опиатов обладает менее продолжительным действием, некоторые более эффективны при приеме внутрь. Имеются и отличия в способности вызывать привыкание и пристрастие.

Необходимо специально указать на некоторую недооценку в онкологической практике противоболевого эффекта кодеина, который вызывает достаточно выраженное обезболивание при приеме внутрь и ректальном введении (повидимому, вследствие хорошей абсорбции из желудочно-кишечного тракта).

При умеренных болях достаточен прием кодеина или гидрокодона, лучше — в сочетании с ненаркотическими анальгетиками. Промедол меньше морфина усиливает спазм желчных протоков и мочевых путей. Когда желательны сочетание обезболивающего и противокашлевого действия, показаны текодин, гидрокодон и кодеин. Следует обратить внимание на то, что разовые дозы кодеина для купирования болей при злокачественных опухолях должны быть выше используемых в обычных прописях (т. е. 0,015—0,02 г на прием) и приближаться для чистого кодеина к 0,04—0,05 г. Даже в указанных дозах кодеин редко ведет к формированию наркомании у онкологических больных. Из перечисленных наркотических анальгетиков в онкологических клиниках нашей страны традиционно отдается предпочтение омнопону, морфину и промедолу, реже используется текодин. Частично это связано с мощным обезболивающим действием и эйфоризирующим эффектом первых двух средств. За рубежом широко применяется пентазоцин или фортрал, обладающий в меньшей степени, чем морфин, способностью угнетать дыхание, вызывать запор и задержку мочи, явления привыкания и пристрастия при эквивалентной анальгетической активности [Экхардт Ш., 1976; Catalano R., 1975].

Так как к тому же пентазоцин (лексир, фортрал) в разовых дозах (50—100 мг внутрь и 30 мг внутримышечно) по обезболивающему действию не уступает морфину, препарат кажется удобным «мостиком» при решении о переводе больного на лечение наркотическими анальгетиками. В ряде ситуаций (острые боли, которые перестали купироваться ненаркотическими средствами) назначение пентазоцина рационально и особенно в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или препаратами из группы пиразолона в расчете на сочетание центрального и периферического действия. Вместе с тем в силу двойственности фармакологических свойств агониста и антагониста морфина пентазоцин непригоден для использования после длительного применения опиатов в качестве «спасительного средства», ибо может усугубить или спровоцировать тяжелый синдром отмены наркотиков с возобновлением болей. Подверженность абсорбции пентазоцина из желудочно-кишечного тракта влиянию различных факторов является причиной того, что препарат в терапевтических дозах неожиданно вызывает ряд побочных реакций — патологическую сонливость, рвоту, тошноту, нарушения цветоощущения и галлюцинации. Вероятно и местнораздражающее действие внутримышечных инъекций. Все это заставляет соблюдать осторожность при назначении пентазоцина и прислушаться к рекомендациям не применять его у онкологических больных с хроническим болевым синдромом [Levy M., 1982].

Существенным фактором в использовании наркотических анальгетиков у онкологических больных является возможность введения препаратов не только внутрь, но и парентерально (за исключением кодеина).

Наиболее сильный анальгетик из распространенных в онкологической практике — морфин в дозе, эквивалентной 10 мг/70 кг массы тела больного, при инъекции подкожно дает полный обезболивающий эффект примерно у 70% больных в известной степени независимо от генеза опухолевого синдрома и без существенных побочных явлений. В случае приема внутрь противоболевая активность морфина снижается до 1/6 от наблюдающейся при парентеральном введении [Jaffe J., Martin W., 1975].

Введение опиатов возможно и ректальным путем (в суппозиториях), что создает значительные удобства при оказании помощи вне стационара. Клинический опыт убеждает в том, что время наступления действия и его продолжительность по сравнению с приемом внутрь при ректальном введении существенно не меняется (в частности, для морфина и промедола).

Наркотические анальгетики вызывают привыкание и пристрастие, когда для получения желаемого обезболивающего эффекта требуется постепенное повышение дозы препарата.

Понятия «привыкание» и «пристрастие» не эквивалентны. Последнее, будучи по существу крайним вариантом привыкания, вместе с тем представляет собой новое качество физической зависимости от наркотического анальгетика, болезненное влечение к его приему. Прекращение приема препарата приводит к явлениям абстиненции с характерными психическими и соматическими нарушениями, весьма тягостными. Привыкание обычно сочетается с пристрастием, хотя может наблюдаться пристрастие без привыкания и привыкание без пристрастия.

Надо учитывать, что привыкание и пристрастие к одному из наркотических анальгетиков может наблюдаться и в отношении других препаратов данной группы. Это заставляет сразу же прибегать к коррекции дозы нового анальгетика при смене обезболивающих. Опасение вызвать пристрастие больного злокачественной опухолью к наркотику нередко противостоит реальной необходимости подавить боль и в результате приводит к ограничению назначения анальгетика. Сам принцип профилактики физической зависимости от наркотического анальгетика, конечно, разумен, но не должен считаться самоцелью ввиду особенностей онкопатологии. Некоторые больные злокачественными новообразованиями, нуждающиеся в «больших» анальгетиках, не всегда доживают до развития пристрастия. Продуманный план проведения обезболивающего симптоматического лечения, опирающийся в первую очередь на индивидуальный прогноз продолжительности жизни, и система поэтапного использования обезболивающих средств по мере нарастания интенсивности болей, назначение комбинаций «малых» анальгетиков и т. д. в значительной степени способствуют укорочению периода, когда вынужденно применяются опиаты и, следовательно, уменьшению вероятности привыкания и пристрастия к ним.

Целесообразно принять (конечно, с учетом противопоказаний и поправками на генез и локализацию болей) следующую *рабочую схему постепенной интенсификации обезболивания ненаркотическими и наркотическими анальгетиками соответственно степени болевого синдрома.*

При легких болях, связанных преимущественно с воспалительным (перифокальным) компонентом болевого синдрома на первом этапе обычно является достаточным назначение ацетилсалициловой кислоты в дозах 0,5—0,7 г внутрь или не менее 0,65 (до 0,75 г) в суппозиториях 4 раза в день. При риске осложнений или недостаточной эффективности назначается парацетамол (ацетаминофен) по 0,3—0,5 г внутрь (4—6 раз в день) или в суппозиториях, а также — анальгин (внутри и в свечах) — по 0,5—1,0 г 4 раза в день, внутримышечно по 0,5 г в том же режиме. Парацетамол и, частично, анальгин отличаются от других ненаркотических анальгетиков тем, что они в принципе эффективны при опухолях желудочно-кишечного тракта.

Боли средней тяжести обычно требуют применения кодеина — отдельно или в комбинации с одним из перечисленных ранее ненаркотических анальгетиков. Разовая доза кодеина, назначаемого в качестве единственного средства, должна составлять не менее 0,03 г (4 раза в день) внутрь и в суппозиториях. Кодеин в меньших дозах (0,02 г) используется в комбинации с парацетамолом (0,3—0,5 г) или ацетилсалициловой кислотой (0,3—0,5 г). Любая из этих комбинаций может быть дополнена небольшими дозами анальгина (0,3 г) или антипирина (0,25 г). Острый болевой синдром средней интенсивности, обусловленный полностью или частично спазмом гладкой мускулатуры внутренних органов (желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь, мочеточники), обыкновенно хорошо поддается купированию комбинированным препаратом с анальгином — баралгином (внутри по 1 таблетке, ректально по 1 свече, каждые 6 ч, внутримышечно 3—5 мл раствора из готовых ампул до 3 раз в день, внутривенно — в случаях очень острых болей в той же дозе, струйно, медленно).

Парентеральное введение баралгина ввиду большого содержания в ампульной лекарственной форме анальгина (2,5 г) не рассчитано на длительное применение. Запасным вариантом вследствие приведенных ранее противопоказаний является прием внутрь реопирин (пирабутола) или лучше всего внутримышечное введение раствора препарата по 3—5 мл не чаще 2 раз в сутки. Реопирин, как и другие, назначаемые в качестве средств симптоматического обезболивающего лечения нестероидные противовоспалительные анальгетики второго ряда (индометацин или метиндол по 0,025—0,05 г внутрь и в свечах по 0,5 г до 4 раз в день), и особенно ибупрофен (0,2 г до 6 раз в день) или напросин (0,25 г 3 раза в сутки) предпочтительнее при болевом синдроме, обусловленном метастазами в кости, опухолевой инфильтрации и компрессии мягких тканей, включая периферические нервные структуры.

Разумеется, и при тяжелых болях с учетом неоднородности их происхождения у больных с распространенным опухолевым процессом должны быть в первую очередь использованы все перечисленные выше анальгетики и их комбинации, в том числе сочетания парацетамола (0,3—0,5 г), а также индометацина (0,025—0,05 г) с кодеином (0,02—0,05 г) или этилморфином (дионином) по 0,01—0,02 г в режиме высших суточных доз. Удовлетворительный эффект наблюдается также при замене в комбинации кодеина или этилморфина на текодин (оксикодон) в разовой дозе 0,005 г. Все упомянутые комбинированные прописи могут использоваться и в суппозиториях.

Больные с тяжелыми и очень тяжелыми болями, не поддающимися купированию перечисленными средствами, подлежат лечению промедолом, омнопном или морфином. Назначение промедола, если по тем или иным причинам не применяется пентазоцин, служит известным компромиссом в период до начала симптоматической противоболевой терапии омнопном или морфином. Сохранению сравнительно низкого уровня доз наркотических анальгетиков в течение длитель-

ного времени с достаточно выраженным обезболивающим эффектом у больных с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций помогает использование отдельных комбинированных прописей, рассчитанных на синергическое действие компонентов при различных путях введения и приведенных ниже:

а) внутрь

1. Promedoli 0,025
Analgini 0,3 (0,5)
Extr. Belladonnae (0,015) (0,02)
Dimedroli 0,05 (Nembutali) 0,1
M. f. pulv.
D. t. d. № 10
S. по 1 порошку 2—4 раза в день
2. Promedoli 0,025 (0,05)
Codeini 0,02 (0,03)
Analgini 0,3
Antipyridini 0,2
Extr. Belladonnae 0,02
Dimedroli 0,05 (Nembutali) 0,1
M. f. pulv.
D. t. d. № 10
S. по 1 порошку 2—4 раза в день
3. Omnoponi 0,01(0,02)
Dimedroli 0,05 (Antipyridini) 0,3 (Paracetamoli) 0,3
Analgini 0,5
M. f. pulv.
D. t. d. № 10
S. по 1 порошку 2—4 раза в день
4. Morphini hydrochlorici 0,01
Codeini 0,015
Paracetamoli 0,3 (Antipyridini) 0,2
Analgini 0,5
M. f. pulv. D. t. d. № 10
S. по 1 порошку 2—4 раза в день
5. Morphini hydrochlorici 0,1
Aethylmorphini hydrochlorici (seu Dionini) 0,3
Scopolamini hydrobromici 0,005
Aq. destillatae 150,0
M. D. S. По 1 столовой ложке (15 мл) 1—3 раза в день («Ликер» Шлезингера)
6. Morphini hydrochlorici 0,15
Spir. yini rectific. 90% 20,0
Sirupi simplicis 40,0
Aq. chlorophormii 150,0
M. D. S. По 1 столовой ложке (15,0 мл) 2—4 раза в день (модифицированный «коктейль» Бромптона)

б) интравектально

1. Scopolamini hydrobromici 0,0005
Codeini 0 02
Tecodini 0,01
Ephedrini hydrochlorici 0,025
Massae supp. q. s. u. f. supp.
D. t. d. № 10
S. По 1 свече 1—3 раза в день
2. Promedoli 0,025 (0,05)
Codeini 0,02(0,05)
Analgini 0,3
Extr. Belladonnae 0,015
Dimedroli 0,05
Nembutali 0,1
Massae supp. q. s. u. f. supposit.
D. t. d. № 10
S. По 1 свече до 3 раз в день
3. Omnoponi 0,01(0,02)
Antipyriini (Paracetamoli) 0,3
Dimedroli 0,05
Extr. Belladonnae 0,015
Analgini 0,5 (Nembutali 0,1)
Massae supp. q. s. u. f. supposit.
D. t. d. № 10
S. По 1 свече до 3 раз в день

в) подкожно (внутримышечно)

1. Scopolamini hydrobromici 0,005
Thecodini 0,1
Ephedrini hydrochlorici 0,25
Aq. pro injectionibus 10,0
M. Sterilisetur!
D. S. По 1 мл подкожно (внутримышечно) 1—2 раза в день
2. Scopolamini hydrobromici 0,005
Morphini hydrochlorici 0,05 (0,025)
Ephedrini hydrochlorici 0,25 (0,125)
Aq. pro injectionibus 10,0
M. Sterilisetur!
D. S. По 1 мл подкожно (внутримышечно) 3 раза в день.

г) или внутривенно

Sol. Promedoli 2% 1,0
Sol. Dimedroli 1% 1,0(2,0)
Sol. Analgini 50% 1,0
Sol. Pyridoxini 5% 1,0

M. D. S. Для внутривенного медленного струйного введения (однократно при тяжелых болях, не купируемых наркотическими анальгетиками).

Отсутствие эффекта от «стандартных» или более высоких доз промедола, омнопона и морфина (см. табл. 10), а также комбинированных потенцирующих прописей (или очень непродолжительный эффект последних) заставляет прибегать к методам пролонгации действия наркотических анальгетиков — капельному внутривенному или длительному подкожному введению (морфин).

В последнее время используются возможности продления действия морфина при внутримышечном введении с полимерами. Длительную и стойкую аналгезию обеспечивает препарат «поливинилморфолидон». Он представляет собой смесь 4 мл 1% раствора морфина гидрохлорида и 4 мл 60% водного раствора поливинилпирролидона (ПВП). Препарат готовится следующим образом.

Аморфный порошок ПВП растворяют в дистиллированной воде до концентрации 60%. Набухание и растворение ПВП в воде происходит медленно, в течение 2—24 ч при комнатной температуре. После стерилизации в автоклаве текучим паром при 100°C в течение 40 мин (или в сушильном шкафу в течение 1 ч) и охлаждения, шприцем, путем прокалывания пробки во флакон с 4 мл 60% водного раствора ПВП при соблюдении правил асептики добавляют 4 мл 1% раствора морфина. Поливинилморфолидон вводят внутримышечно 1 раз в 24—48 ч, из расчета 40 мг на 1 кг массы тела больного (в среднем 3,0 мл).

Капельное внутривенное введение морфина надо расценивать как чрезвычайную и вынужденную меру у больных, не переносящих прием наркотика внутрь (рвота, тошнота) и не получающих необходимого обезболивания от применения суппозиториев, подкожных и внутримышечных инъекций. Начальная расчетная доза морфина за 1 ч инфузии составляет, как правило, 1/4—1/5 от аналогичной пероральной, в среднем — 0,04—0,07 мг/кг массы тела (т. е. примерно в пределах 2,8—4,9 мг/ч).

В дальнейшем дозу морфина постепенно и осторожно (не ранее, чем на другой день) повышают на 1-3 мг/ч до получения обезболивающего эффекта. Суточная доза (3-4-часовая инфузия) морфина при внутривенном капельном введении обычно также не превышает 1/4-1/6 ранее переносимой без выраженных явлений интоксикации пероральной. Длительное подкожное введение морфина требует специальных мини-помп [Levy M., 1982].

Проявления распространенного опухолевого процесса настолько разнообразны, что всегда существует вероятность усугубления их за счет наложения весьма многосторонних побочных действий опиатов, возникающих иногда даже при введении терапевтических доз препаратов.

Эти побочные влияния в общем характерны для наркотических анальгетиков природного происхождения — морфина и омнопона, но в той или иной степени свойственны и синтетическим соединениям с морфиноподобным действием.

Основные побочные действия наркотических анальгетиков определяются преимущественно влиянием их на центральную нервную систему. Некоторые из сдвигов в психоэмоциональном статусе — эйфория (дисфория), сонливость, неспособность сконцентрировать внимание, заторможенность психики, апатия, стремление больного ограничить физическую активность настолько часто сопровождают аналгезию, что в онкологической практике не считаются побочным действием.

Одно из проявлений побочного влияния опиатов, главным образом морфина — угнетение дыхания в результате прямого действия на хеморецепторы дыхательных центров стволовой части мозга (снижение чувствительности к Pco_2 в плазме крови) носит весьма серьезный характер. Морфин может вызвать угнетение всех фаз дыхательной активности у ослабленных больных даже в небольших дозах.

Максимальная депрессия дыхания наблюдается в срок до 30 мин после внутримышечного введения, до 90 мин после подкожной инъекции препарата и начинает возвращаться к норме спустя 2—3 ч. Клинически это проявляется снижением жизненной емкости легких, урежением ритма и уменьшением глубины дыхания. В эквивалентных дозах при введении внутрь или в свечах кодеин редко вызывает подобный синдром в той степени, которая представляет реальную опасность. Полусинтетические наркотические анальгетики (текодин, дионин) и синтетические препараты (промедол, фенатон, фентанил) в терапевтических дозах почти не вызывают серьезных нарушений дыхания.

Указанное токсическое действие необходимо учитывать при обширных опухолевых поражениях легких и, в частности, при множественных метастазах рака молочной железы (раковый лимфангит), яичника, хорионэпителиомы матки, остеогенной саркомы, злокачественных лимфомах, специфических выпотах, следствием которых является нарушение респираторной функции. Особенно опасно назначение наркотических анальгетиков в случае присоединившейся к опухолевому поражению легких пневмонии.

Введение антагониста опиатов налорфина (1—2 мл 0,5% раствора внутривенно, подкожно, внутримышечно, повторно через 10—15 мин в случае необходимости, но не более 8 мл суммарно), дыхательных аналептиков — бемегида (до 5—10 мл 0,5% раствора внутривенно медленно), коразола (2—3 мл 10% раствора в вену, предпочтительно капельно, подкожно, внутримышечно), кордиамина (1—3 мл внутривенно, внутримышечно, подкожно) при первых признаках острой интоксикации морфином и морфиноподобными препаратами (редкое дыхание типа Чейна — Стокса, сужение зрачков на фоне спутанности сознания) представляется эффективной мерой.

Еще одно из следствий гипоксии, развивающейся при введении наркотических анальгетиков, наблюдается при внутричерепных опухолевых образованиях как первичного, так и вторичного характера. Повышение, PCO_2 в крови приводит к расширению мозговых сосудов и соответственно к повышению внутричерепного давления. В подобных случаях наркотический анальгетик может парадоксальным образом резко усилить головную боль.

Как было показано в табл. 10, все наркотические анальгетики в той или иной мере подавляют кашлевой рефлекс вследствие их прямого действия на кашлевые центры продолговатого мозга. Обычно противокашлевое действие обеспечивается дозами более низкими, чем анальгезирующие. Достаточно часто такое действие является желаемым и даже поводом для назначения опиатов (например, текодина при кашле, вызываемом метастатическим или другим экссудатом в плевре и др.). Однако кашель является одним из защитных рефлексов и его подавление может привести к тяжелым аспирационным пневмониям при обильном отделении мокроты, сильном кровохарканье, наличии трахеостомы.

Терапевтические дозы опиатов оказывают разностороннее влияние на пищеварительную систему как прямо, так и опосредованно. Они вызывают не только замедление перистальтики гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, но и уменьшение секреции желудка, печени и поджелудочной железы, что соответственным образом сказывается на ухудшении питания. Помимо замедления перистальтики, в результате которого развивается запор, требующий определенных терапевтических мер, характерной особенностью опиатов является повышение тонуса гладкой мускулатуры желчных путей, особенно сфинктера Одди, с увеличением давления в общем желчном протоке с 20 до 200—300 мм вод. ст. и провокацией желчной колики. При этом в плазме может определяться повышение уровня амилазы и липазы выше нормы в 2—15 раз. Оценивая диагностическое и прогностическое значение уровня данных ферментов в крови (например, при подозрении на осложнение основного заболевания острым панкреатитом), следует учитывать, вводились ли больному в течение последних 24 ч опиаты. Побочное действие опиатов на желудочно-кишечный тракт требует подготовки больного (очищение кишечника от каловых масс солевыми слабительными, препаратами ревеня, сенны, приемом вазелинового масла, микроклизмами с оливковым маслом, обычными клизмами) непосредственно перед первичным назначением наркотических анальгетиков. Выходом из положения при индуцировании морфином или омнопонном частичной непроходимости и надобности во что бы то ни стало сохранить аналгезирующий эффект является замена указанных опиатов на другой наркотик — леморан (лево-рфанол), не угнетающий моторику кишечника. Разовые дозы леморана 0,002—0,004 г внутрь или подкожно (1,0—2,0 мл 2% раствора) эквивалентны по обезболивающему действию 10—15 мг морфина.

Прямым следствием раздражения хеморецепторной триггерной зоны продолговатого мозга бывает тошнота, реже — рвота, индуцируемая опиатами преимущественно в ранний период их применения. Подобные осложнения реже отмечаются у лежащих больных и почти у половины амбулаторных, что, вероятно, указывает на определенную роль повышения чувствительности вестибулярного аппарата в генезе реакции, которая характерна не только для морфина и омнопона, но и для прочих наркотических анальгетиков в эквивалентных дозах. Принципы купирования тошноты и рвоты, вызванной опиатами, изложены в главе V. Необходимо подчеркнуть все-таки, что, помимо применения холинолитиков (атропин, препараты белладонны), фенотиазиновых дериватов, блокирующих образование и влияние предшественника синтеза норадреналина — дофамина (этаперазин, пропазин, галоперидол и др.) и антигистаминных препаратов (димедрол, дипразин и др.), последующие введения опиатов также приводят к прекращению рвоты, так как «включается» механизм угнетения рвотного центра. Несмотря на это рекомендуется применять профилактически противорвотные средства по крайней мере в первые 2 сут после начала обезболивающего лечения опиатами, что в той или иной степени предупреждает возникновение условнорефлекторных реакций на наркотики и облегчает течение периода до адаптации к ним.

При сохранении тошноты и рвоты, несмотря на принимаемые меры, целесообразна замена морфина или омнопона на препарат из той же группы дипидолор. В разовой дозе 15 мг (пожилым и резко ослабленным—10 мг) внутримышечно или при необходимости подкожно (до 30—45 мг/сут) препарат вызывает быстрое и сравнительно продолжительное обезболивание на 4—6 ч обычно без характерных для опиатов диспепсических явлений. Препарат дипидолор хорошо сочетается с различными ненаркотическими анальгетиками.

Определенное влияние наркотические анальгетики оказывают на систему кровообращения, что обусловлено их центральным угнетающим действием на вазомоторный центр и возбуждением ядра блуждающего нерва в продолговатом мозге. В некоторой степени вероятны эффекты высвобождения гистамина и действие опиатов на периферические эффекторные клетки. Это действие опиатов не выражено, если больные соблюдают постельный режим. При вставании возможно развитие ортостатической гипотензии и обморока как следствия расширения периферических сосудов и других вазодвигательных нарушений.

При введении больших доз наркотических анальгетиков снижается тонус миокарда и его сократимость. Отрицательное воздействие опиатов на гемодинамику наиболее выражено при пониженном объеме циркулирующей крови в сочетании с лекарственными средствами, обладающими свойствами альфа-адреноблокаторов, например производными фенотиазинового ряда — нейролептиками, что еще раз свидетельствует о необходимости осторожного подхода к подобным комбинациям. Большинство опиатов замедляет ритм сердца и даже способно вызывать синусовую брадиаритмию.

Некоторые проявления действия опиатов на эндокринную систему — повышение секреции АДГ, снижение секреции кортикотропина и гонадотропинов (понижение уровня в плазме и моче 17-гидроксикортикостероидов и 17-кетостероидов), угнетение продукции тиреотропного гормона (уменьшение основного обмена на 10—20%), центральная гипергликемия имеют значение при контроле за динамикой опухолевого заболевания.

Чувствительность к опиатам, а с ней и побочные действия изменяются при некоторых сопутствующих заболеваниях. Более восприимчивы к побочному депрессивному действию на ЦНС морфина и его аналогов больные с гипотиреозом (микседема) и рассеянным склерозом. Кумулятивный эффект опиатов резко возрастает при выраженных нарушениях функции печени у больных с гиповолемией (например, после геморрагий). Угнетение дыхания проявляется чаще и иногда неадекватно дозе при повышении давления в ликворной системе, не связанном с опухолью (например, после травмы головы). При гипертрофии простаты обычные дозы опиатов могут провоцировать острую задержку мочи. Помимо опухолевых поражений, при различных других неспецифических заболеваниях легких и конституциональных особенностях больных, сопровождающихся уменьшением жизненной емкости легких — эмфиземе, кифосколиозе, выраженном ожирении, хроническом «легочном сердце», — всегда имеется опасность угнетения дыхания с тяжелым исходом от применения даже терапевтических доз морфина и морфиноподобных препаратов, что требует большой осторожности в эскалации обезболивания.

Введение опиатов способно вызвать приступы бронхоспазма у больных бронхиальной астмой. Хотя это явление наблюдается отнюдь не так часто, однако, как правило, сильнодействующие наркотические анальгетики — морфин, омнопон и др. этим контингентом больных целесообразно по возможности не назначать.

Весьма редко, но все же встречаются аллергические реакции на опиаты в виде уртикарий, кожных высыпаний других типов, контактного дерматита и отека на месте инъекций за счет высвобождения гистамина. Общие анафилактические реакции еще более редки, но в принципе возможны при внутривенном введении морфина [Goodman L., Gilman A., 1980].

Таким образом, при выборе анальгетика для купирования болевого синдрома при распространенных формах злокачественных новообразований следует учитывать не только собственно обезболивающий эффект, но и возможность по-

бочного действия, которое для различных препаратов выражено по-разному и во многом зависит от индивидуальной реакции больного. Нет ни одного препарата из группы опиатов, который был бы оптимальным в любом случае. Как можно заключить, назначение наркотических анальгетиков является достаточно ответственным шагом в курации онкологических больных, подлежащих только симптоматическому лечению.

Ранее уже было отмечено, что при систематическом введении опиатов снижается их анальгетическое действие. Важно все же, что развитие резистентности к анальгезии, требующее постепенной эскалации разовой и суточной дозы опиатов, идет параллельно образованию устойчивости и к токсическим эффектам — угнетению дыхания, рвотному, спонтанному и др. Увеличение дозы, необходимое для достижения обезболивания, следовательно, связано с относительно небольшим риском повышения лекарственной интоксикации.

Применение вспомогательных средств лекарственной терапии боли предполагает прежде всего модуляцию ее восприятия путем воздействия на соответствующие центральные нервные структуры психотропными препаратами из различных групп — антидепрессантами, транквилизаторами, нейролептиками, седативными антигистаминами, в некоторых случаях — барбитуратами и даже стимуляторами ЦНС. Часть из них, например, трициклический антидепрессант amitriptилин (триптизол), нейролептики галоперидол и левомепромазин (тизерцин, нозинан) обладают собственным анальгезирующим действием, независимым от основного психотропного эффекта.

Амитриптилин, в частности, влияет на механизмы, регулирующие активность эндогенного серотонина, а тизерцин и нозинан влияют через систему одного из медиаторов боли — энкефалина [Payne R., Foley K., 1984]. Тем не менее антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы и антигистаминные препараты редко пригодны для лечения боли при злокачественных новообразованиях вне сочетания, хотя бы с малыми дозами «исходных» ненаркотических или наркотических анальгетиков. Иногда, правда, один прием внутрь amitriptилина в дозах 0,025—0,05 г 3 раза в день, а чаще в комбинации с нейролептиками из производных фенотиазинов (левомепромазин) в тех же разовых и суточных дозах или этаперазином, доза которого постепенно (с 5-дневными интервалами) повышается от 0,001 г до 0,005—0,006 г в день, дает удовлетворительный наркотикоподобный и не ведущий к формированию зависимости обезболивающий эффект без индукции заторможенности больного и может продлить фазу анальгезии до назначения наркотиков. Указанная комбинация, как выяснено, в особенности эффективна при тяжелых невралгиях, вызванных опоясывающим лишаем и остающихся на длительный срок после репарации кожных поражений [Halpern M., 1979]. Единственным условием является применение данной комбинации при соблюдении в начальном периоде больными постельного режима во избежание ортостатических сосудистых нарушений (гипотензия). Амитриптилин вполне сочетается с наркотическими анальгетиками и в этих случаях не только приводит к усилению обезболивающего действия, но даже смягчает синдром абстиненции.

Левомепромазин, как и некоторые другие фенотиазины (пропазин, трифтазин), могут по отдельности применяться для отсрочки назначения наркотиков. В некоторых источниках указывается, что доза левомепромазина 0,015 г эквивалентна 0,01 г морфина при даче внутрь [Budd K., 1978]. Потенцирующее действие этого нейролептика на эффект наркотических анальгетиков выражено сильнее, чем у аминазина, и не сопровождается столь существенными побочными реакциями.

Полезным дополнением к обезболивающей терапии при злокачественных новообразованиях может служить из антигистаминных препаратов главным образом димедрол (0,05—0,1 г внутрь). Имеются сведения о том, что в отличие от димедрола дипразин (пипольфен, фенерган) и, возможно, супрастин, потенцируя седативное действие наркотиков, антагонизируют с их анальгетический эффект, в связи с чем не являются оптимальными компонентами сочетаний. До сих пор, однако, пипольфен в разовых дозах от 0,025 до 0,05 г внутрь или внутримышечно вместе с опиатами находит применение в симптоматической терапии боли у раковых больных, так как считается, что это позволяет редуцировать необходимые количества наркотических анальгетиков примерно на 50% и продлить их действие [Holland J., Frei E., 1982].

Удачным надо признать сочетание димедрола с антидепрессантами (амитриптилином), транквилизаторами из группы бензодиазепинов — диазепамом (сибазон, седуксен, реланиум, валиум), оксазепамом (тазепам) или в крайнем случае хлордиазепоксидом (элиниум) в обычных дозах. Подобные комбинации сами по себе обладают анальгетическим действием, усиливают действие других обезболивающих (в особенности при необходимости добиться миорелаксации) и вызывают меньше осложнений, чем каждый из препаратов в отдельности.

Эмпирически установлено, что из транквилизаторов лишь метопропан (мепробамат) целесообразно комбинировать в дозах 0,2—0,6 г с барбитуратами (барбитал, фенобарбитал, барбамил, этаминал натрия и др.) для получения значимого анальгетического эффекта. При терминальных состояниях преимущественно с целью получения вь раженного седативного действия наряду с анальгезией, на фоне наркотических обезболивающих седуксен вводится внутримышечно (по 2,0 мл 5% раствора 1—2 раза в день). Это дает возможность также несколько снизить дозы опиатов.

Биохимические механизмы потенцирования перечисленными транквилизаторами (и, кроме того, сравнительно новым препаратом фенибу-том в разовых дозах 0,25—0,75 г внутрь или 5—10 мл 2,5% раствора внутримышечно с 3—5 мл 0,25% раствора новокаина) обезболивающего действия наркотиков не вполне ясны. Предполагается, что они, как и некоторые нейролептики — фенотиазины, изменяют биотрансформацию (метаболизм) наркотических анальгетиков или влияют на нейромедиаторные гуморальные процессы. Хорошо известно, однако, что транквилизаторы уменьшают степень эмоционального нарушения и тревоги, которые обычно возрастают параллельно интенсивности болей, и повышают их восприятие. Выгодным является миорелаксирующее действие транквилизаторов, поскольку боль сопровождается значительным мышечным напряжением, в свою очередь способным усугубить болевой синдром. Таким образом, транквилизаторы замыкают порочный круг при болях, сопутствующих злокачественным новообразованиям, и имеют все основания быть использованными в составе анальгезирующих комбинаций.

Усиления и продления обезболивающего действия наркотических анальгетиков можно добиться при одновременном с ними назначении нейролептических препаратов — левомепромазина в дозе 0,05—0,1 г внутрь, галоперидола по 0,0015 г до 2 раз в день внутрь, 0,4—0,6 мл 0,5% раствора внутримышечно и дроперидола — 0,5—1 мл 0,25% раствора внутримышечно. Распространение в зарубежных клиниках нашло сочетание приема внутрь «коктейля Бромпто-на» (см.

прописи на с. 171) и фенотиазиновых препаратов — метеразина (прохлорперазина) в однократной дозе 0,005 г или аминазина по 0,01—0,025 г в водных растворах.

Все же, хотя обезболивающее действие опиатов и усиливается одновременным или последовательным введением фенотиазинов (аминазин, пропазин, левомепромазин, метеразин и др.), подобных комбинаций лучше избегать вследствие возможного появления непредсказуемых нейротоксических и гемодинамических нарушений и даже ослабления некоторыми из средств этой группы анальгезии [Moore J., Dundee J., 1961]. Применение антидепрессантов— ингибиторов моноаминоксидазы типа ипразида (марсилит) и ниаламида (нуредаль) на фоне опиатов вообще противопоказано, так как одновременно с усилением анальгезирующего действия резко увеличивается вероятность возникновения побочных эффектов.

Замечено, что усиливать обезболивающее действие опиатов с одновременным ослаблением токсического влияния (оглушение, притупление сознания, вызванное наркотиками) способны некоторые синтетические симпатомиметические амины или природные адреномиметические вещества. На этом основано, в частности, включение в комбинации с наркотиками эфедрина (см. состав прописей на с. 172). Парадоксально, что при «пробуждающем действии в период наркотического сна фенамин в дозе 0,005—0,01 г внутрь усиливает тем не менее в 1,5—2 раза анальгезирующий эффект морфина. Ввиду быстрого развития устойчивости морфин с фенамином в упомянутых дозах или меридилом (центедрином, риталином) по 0,01—0,015 г не чаще 2 раз в день применяется в течение сравнительно короткого срока. Сообщается о том, что центедрин, назначаемый после отмены наркотиков, продлевает период анальгезии и существенно ослабляет симптомы абстиненции [Halpern L., 1979]. Фенамин и центедрин бессмысленно применять параллельно с фенотиазинами (левомепромазин, этаперазин и др.) ввиду антагонизма действия.

Преобладание серьезной органической патологии при опухолевом болевом синдроме является причиной того, что обычно опосредованный через спазмолитическое действие анальгезирующий эффект некоторых холинолитиков (атропин, препараты белладонны, скополамин, платифиллин, метацин, спазмолитин, тифен, дипрофен), широко известных средств — папаверина, но-шпы, бишпана, а также препаратов с различным механизмом действия (галидор, келлин и др.) играет сугубо вспомогательную роль, которой, однако, не следует пренебрегать. Можно рассчитывать на обезболивающее действие этих средств — отдельно или в комбинациях со многими из перечисленных ранее лекарственных агентов при необходимости ослабить или снять спазм гладкой мускулатуры внутренних органов, обусловленный опухолью (печеночная, почечная и кишечная колики), расширить окклюзированные кровеносные сосуды и ослабить нежелательное действие опиатов. Дозировки и режимы применения спазмолитических средств у больных распространенными формами злокачественных новообразований не отличаются от принятых в лечении прочих заболеваний.

Среди вспомогательных методов лечения боли у раковых больных определенное место занимает и гормонотерапия, которая в первую очередь относится к категории паллиативных противоопухолевых воздействий. Способы таких воздействий на гормонозависимые новообразования — рак молочной железы, простаты, гипернефрому подробно рассматриваются в VII главе применительно к больным с компрессионными синдромами, но вполне пригодны и для целей получения противоболевого эффекта. Очевидно вместе с тем, что при гормонотерапии перечисленных и некоторых других опухолей (например, рак эндометрия) частота субъективного улучшения со снижением интенсивности или исчезновением болей превышает показатель объективных ремиссий на 30—50%. У значительной части больных с распространенными формами злокачественных новообразований названных локализаций гормонотерапия, таким образом, носит чисто симптоматический характер.

По данным, F. Panutti и соавт. (1979), у больных с диссеминированными формами рака молочной железы лечение андрогенами (как и другими гормональными средствами — в обычных для этой патологии дозах и с учетом менструальной функции) приводит к регрессии болей в 44%, антиэстрогенным препаратом тамоксифеном — в 33% наблюдений. Аналогичные показатели составляют для глюкокортикоидов кортизона и преднизолона — 9—15%, прогестинов (кроме медроксипрогестерона ацетата) — 38%, леводопы — 33%. Применение небольших доз медроксипрогестерон ацетата (провер) внутрь (100 мг/сут) оказывает противоболевое действие у 12—33% больных. С помощью введений того же препарата в больших дозах — 500 мг, 1500 мг в день в течение 30 дней внутримышечно или по 2000 мг внутрь за сутки регрессия болей достигается соответственно в 21, 83 и 56% случаев.

Активный прогестин медроксипрогестерона ацетат (МАР) конкурирует с эстрогенами по противоболевому симптоматическому действию при распространенных формах рака предстательной железы (75—100% субъективных ремиссий при введении 300—1500 мг МАР внутримышечно ежедневно и 50—91% — в результате лечения диэтилстильбэстролом). Примерно с той же частотой наблюдается симптоматическое противоболевое действие МАР (500 мг в день) и 17 α -оксипрогестерона капроната (до 2,0 г 3 раза в неделю внутримышечно) у больных с местнораспределенными формами, рецидивами и метастазами карциномы эндометрия.

Несмотря на отсутствие или незначительное число (6—12%) частичных объективных ремиссий, субъективное улучшение в том числе та или иная степень регрессии болевого синдрома, может быть получена у 40% больных с диссеминированным гипернефroidным раком почки в результате лечения МАР в дозе 1,5 г за сутки внутримышечно в течение 30 дней и несколько менее часто — при использовании других прогестинов, андрогенов и глюкокортикоидов.

Как удастся заметить, противоболевое действие гормональных препаратов лишь относительно специфично и, к сожалению, далеко не всегда предсказуемо, вследствие чего допустима их смена в пределах имеющихся принципиальных показаний при неэффективности лечения в течение 3—4 нед. Наименее специфичным и распространяющимся не только на гормонозависимые опухоли является опосредованное через ингибирование воспаления (синтез простагландинов), отека и вероятно, влияние на гипоталамус, противоболевое действие глюкокортикоидов — преднизолона, триамцинолона, кортизона и в особенности метилпреднизолона (метипред, урбазон) и дексаметазона.

Использование противовоспалительного действия глюкокортикоидов несколько расширяет возможность купирования болевого синдрома при злокачественных новообразованиях в далеко зашедших стадиях. Кроме тех случаев, когда преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др. применяются из расчета на определенную регрессию опухолевых масс (лейкозы, злокачественные лимфомы, рак молочной железы, яичника, предстательной железы) в комплексной специфической терапии, лечебное и анальгезирующее симптоматическое действие глюкокортикоидов наблюдается при диффузной

миеломе и компрессионных синдромах — внутричерепном, медиастинальном и спинальном (см. главу VII). Перечисленные глюкокортикоиды при введении внутрь или внутримышечно в небольших и средних дозах (преднизолон и преднизон 15—30 мг, гидрокортизон 60—120 мг, триамцинолон 12—24 мг, дексаметазон 2—4,5 мг, бетаметазон 2—4,5 мг, метилпреднизолон 16—40 мг, кортизон 75—150 мг) также вызывают уменьшение болей и другие симптоматические эффекты при метастатических поражениях печени, механической желтухе у больных при первичном и метастатическом раке поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциноме, раковых лимфангитах, костных метастазах рака предстательной железы. По анальгезирующему действию при костных метастазах глюкокортикоиды несколько уступают противовоспалительным средствам из группы ненаркотических обезболивающих средств (ацетилсалициловая кислота и др.), но наиболее эффективны при болях, вызванных опухолевой инфильтрацией и компрессией мягких тканей (в том числе периферических нервов и сплетений), главным образом в пространственно ограниченных анатомических областях (злокачественные новообразования головы и шеи, тазовых органов). Подобное влияние глюкокортикоидов, очевидно, зависит от их способности подавлять не только ранние (отек, расширение капилляров, выпадение фибрина, миграция лейкоцитов), но и поздние феномены сопутствующей опухоли воспалительной реакции (пролиферация капилляров, фибробластов, образование коллагена и рубцов). Эти свойства глюкокортикоидов обуславливают применение их также при болевом синдроме у больных с поздними лучевыми повреждениями. Некоторые специфические особенности тонизирующего действия глюкокортикоидов на центральную нервную систему (легкая эйфория, повышение двигательной активности, улучшение самочувствия и др.), вероятно, дополняют анальгезирующее действие, создавая благоприятный эмоциональный фон. Усиление обезболивающего действия наблюдается также при комбинации глюкокортикоидов с противовоспалительными средствами из группы ненаркотических (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, ибупрофен и др.) и наркотических анальгетиков.

Применение глюкокортикоидов с симптоматической целью имеет существенные ограничения ввиду их побочных влияний — понижения резистентности к инфекции, образования пептических язв желудочно-кишечного тракта, развития стероидного диабета, задержка натрия, гипокалиемии (что менее выражено при применении триамцинолона, метилпреднизолона и дексаметазона), остеопороза, иммунодепрессии.

По-видимому, самым важным для онкологических больных является снижение реакций иммунитета и способность глюкокортикоидов к стимуляции метастазирования, в том числе и возникновению метастазов в нетипичных для опухоли данной локализации зонах, например, гастродуоденальной при раке молочной железы [Hartmann W., Sherlock P., 1961]. Симптоматическое назначение глюкокортикоидов при распространенных формах злокачественных новообразований даже на короткий срок требует учета всех перечисленных выше показаний и противопоказаний.

Особенности симптоматической обезболивающей терапии в зависимости от локализации первичных и метастатических опухолевых очагов и других клинических ситуаций при злокачественных новообразованиях не слишком велики, но существуют и влияют на выбор оптимального метода аналгезии. Эти особенности, частично охарактеризованные по ходу рассмотрения действия отдельных групп анальгетиков, в суммированном и схематизированном виде по наиболее важным типам болевого синдрома представлены в табл. 12.

Таблица 12.

Оптимальные варианты лекарственной анальгезирующей терапии в зависимости от типов (генеза) болевого синдрома при злокачественных новообразованиях

Типы болевого синдрома	Оптимальные варианты паллиативной и симптоматической лекарственной терапии боли
Боли в костях (первичные опухоли и метастазы)	Химио- и гормонотерапия, нестероидные противовоспалительные анальгетики (ибупрофен, индометацин, ацетилсалициловая кислота, реопирин), парацетамол, наркотические анальгетики, в том числе в сочетании с противовоспалительными средствами, глюкокортикоиды (только при миеломной болезни и злокачественных лимфомах)
Компрессия нервных структур (корешки, сплетения)	Химио- и гормонотерапия, глюкокортикоиды, в том числе в сочетании с наркотическими и ненаркотическими анальгетиками
Головные боли, связанные с повышением внутричерепного давления (первичные опухоли головного мозга и метастазы)	Дексаметазон, метилпреднизолон (большие дозы), химиотерапия (цитостатики, проникающие через гематоэнцефалический барьер), наркотические анальгетики
Висцеральные боли, связанные с растяжением серозных оболочек внутренних органов и капсулы лимфатических узлов	Глюкокортикоиды (средние и малые дозы), паллиативная химиотерапия
Кишечные колики (при частичной механической непроходимости)	Атропин, метацин и другие холинолитики, баралгин, но-шпа в сочетании с соевыми слабительными и вазелиновым маслом
Боли, обусловленные лимфостазом (конечности)	Глюкокортикоиды (средние дозы), мочегонные, ацетилсалициловая кислота, паллиативная химиотерапия
Типы болевого синдрома	Оптимальные варианты паллиативной и симптоматической лекарственной терапии боли
Боли, связанные со спазмами гладкой мускулатуры мочевого пузыря и прямой кишки (неврологические нарушения, опухолевая инфильтрация)	Экстракт белладонны в сочетании с ом-нопоном (в обычных дозах, ректально в суппозиториях), баралгин, паллиативная химиотерапия
Невропатические и мышечные боли а) постгерпетические боли б) осложнения химиотерапии винкристином	Амитриптилин в сочетании с наркотическими анальгетиками, леводопа. Ганглерон, глутаминовая кислота, витамин В ₁₂
Острые невропатические интермиттирующие боли с кло-	Финлепсин, дифенин (иногда в сочетании с наркологическими анальгетиками)

ническими судорогами лица	
Боли, связанные со спазмом поперечно-полосатой мускулатуры (при мягкотканых опухолях и костных метастазах)	Диазепам (седуксен, сибазон), баралгин, наркотические анальгетики, ненаркотические анальгетики
Фантомные боли (конечности)	Наркотические анальгетики, инъекции местноанестезирующих средств

Разнообразие методов «каузальной» и общей обезболивающей терапии при злокачественных новообразованиях в далеко зашедших стадиях, к сожалению, еще не является гарантией ее успеха. Интенсивность и стойкость болевого синдрома у ряда онкологических больных вынуждает прибегать и к способам анальгезирующего симптоматического лечения, основывающимся на фармакологическом или хирургическом прерывании афферентных болевых путей.

Блокады местными анестетиками и нейро-литиками (алкоголь, фенол) проводников и центральных нервных структур, участвующих в проведении и восприятии болевого импульса, механическое разобщение чувствительных нервов и пучков (нейротомии и нейроэктомии) относятся к таким способам.

Внутрикожные и подкожные новокаиновые блокады соответственно кожным зонам болевого рефлекса (паравертебральные и др.) в общем мало эффективны при опухолевом болевом синдроме. Временное уменьшение болей отмечается при метастазах в ребра и позвоночник, вовлечении в опухолевый процесс плевры у больных раком легкого.

Наиболее выраженное обезболивающее действие наблюдается при симпатических блокадах местноанестезирующими средствами — растворами новокаина или лучше лидокаина — вводимыми в ганглионарные структуры. Местные анестетики в этом случае блокируют болевые рецепторы и прохождение ноцицептивных импульсов в центральной нервной системе, временно прерывают симпатическую рефлекторную дугу, функционирующую по типу обратной связи, снижают тонус и снимают спазм соответствующих групп скелетных мышц, разрывая, таким образом, «порочный круг» механизма возникновения болевого ощущения.

В целях стойкого (иногда длящегося до 4—6 мес при 6—8 повторных блокадах) прекращения болей в особенно часто встречающихся местах расположения злокачественных опухолей и их метастазов достаточны блок местными анестетиками (нейролитиками) корешков СII—СIII, мандибулярного нерва, Гассерова узла, а также выполнение шейногрудной (звездчатый ганглий), целиакальной или поясничной симпатической блокады.

Приводим анатомические зоны, обезболивание которых достигается с помощью блокад при наличии опухоли.

Обезболивающий эффект различных видов блокад местными анестетиками и нейролитиками при злокачественных новообразованиях

Вид блокады	Обезболиваемая анатомическая область
Корешковая СII—СIII	Затылочная область, верхние отделы шеи (со стороны блокады)
Мандибулярная	Полость рта, язык, нижняя челюсть (со стороны блокады)
Блок Гассерова узла	Полость рта, носа, параназальные синусы (зона, иннервации V черепного нерва)
Шейноторакальная (звездчатый ганглий)	Мозг, мозговые оболочки, глаз, ухо, нос, слезные, подчелюстные, околоушные, подъязычные слюнные железы, язык, глотка, гортань, кожные покровы головы и шеи, верхняя конечность, грудная клетка (все области — со стороны блокады), трахея, бронхи, ткань легких, сердца, грудные сосуды
Целиакальная	Желудок, тонкая кишка, печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, надпочечники, почки, мочеточники, восходящий отдел ободочной кишки, поперечноободочная кишка (для парных органов — двустороннее обезболивание)
Поясничная симпатическая блокада	Нижняя конечность, мочевой пузырь, яичники, яички, придатки яичка, предстательная железа, поперечноободочная кишка, нисходящий отдел ободочной кишки, прямая кишка (для парных органов — со стороны блокады)

Техника первых трех видов блокад весьма проста, хорошо известна и не требует специального описания. Для корешковой СII—СIII, мандибулярной блокады или блока Гассерова узла используется 0,5—1% раствор новокаина (1,0 мл) и абсолютный алкоголь (1,0 мл), вводимые в соответствующие точки [Павлова З. В., Исакова М. Е., 1980].

Блокада звездчатого ганглия небольшими дозами (2—3 мл) 0,5—2% раствора новокаина или 0,5% раствора лидокаина может прекратить боли при опухолях головы и шеи. Увеличение объема вводимого раствора анестетика до 10 мл нередко ведет к обезболиванию также и верхней конечности, внутригрудных органов и поверхности грудной клетки с одной стороны.

Блокада звездчатого ганглия, расположенного между переднебоковой поверхностью тела C_{vп} и шейкой первого ребра, производится тонкой иглой длиной 4—5 см при положении больного на спине со слегка запрокинутой головой (под плечи подкладывается подушка). Иглу со стороны локализации болевых ощущений вводят на 3 см, отступя кверху от грудино-ключичного сочленения, и продвигают между трахеей и сонной артерией до того момента, пока она не достигнет поперечного отростка CVI или CVII. Обычно самая выпуклая часть отростка (бугорок Шассиньяка) хорошо пальпируется через кожу на уровне перстневидного хряща.

При выдвигании иглы обратно на 0,5 см кончик ее оказывается в тканях, лежащих перед паравертебральной фасцией, в которых расположен звездчатый ганглий. Инъекция в это пространство одного из упомянутых выше местных ане-

стетиков в зависимости от задач — в объеме от 2 до 10 мл обеспечивает необходимый уровень обезболивания. Процедура вполне может производиться повторно с интервалами в 1—2 дня.

Техника блокады поясничных ганглиев, находящихся между перед-небоковыми поверхностями тел позвонков и медиальнее поясничной мышцы, заключается в следующем. Больной лежит на боку, противоположном месту блокады, спиной к производящему процедуру. Иглу примерно 10-сантиметровой длины вводят перпендикулярно поверхности кожи, отступя 4 см кнаружи от середины остистых отростков LII-III. Иглу продвигают вперед, пока она не дойдет до поперечного отростка позвонка (обычно не более 4 см). Затем иглу строго перпендикулярно к поверхности тела выдвигают обратно в подкожную клетчатку и направляют прямо краниально и слегка медиально до упора в переднебоковую поверхность тела позвонка. Правильность положения иглы проверяется путем аспирации при отсутствии крови в шприце введением около 2 мл воздуха, который в случае нормальной позиции должен идти без сопротивления.

Только после этого через иглу вводят 10 мл 0,5—2% раствора новокаина или 0,5% раствора лидокаина. Подобная люмбальная блокада приводит к обезболиванию нижней конечности и части тазовых структур на той же стороне.

В противоположность приведенным выше процедурам техника блокады брюшного (чревного, целиакального) сплетения весьма сложна и требует специальной подготовки. Безопасная методика выполнения ее фактически разработана лишь недавно [Moore D., 1979].

Помимо симпатических блокад, имеются возможности обезболивания тяжелых онкологических больных путем блока местными анестетиками соматических нервов, что, впрочем, приводит к прерыванию значительной части болевых импульсов и по симпатическим волокнам. Из данных лечебных мероприятий чаще всего выполняются аксиллярная и паравerteбральная блокады.

Самой простой является техника аксиллярной (параваскулярной) блокады, эффективной в случаях болей, обусловленных опухолями, которые расположены в надключичной ямке или проникают в нее.

После бритья подмышечной области в проксимальной ее трети пальпируют подмышечную артерию и несколько латеральнее на глубину от 1 до 1,5 см вводят 20—25 мл 0,25—0,5% раствора новокаина или лидокаина.

При патологических переломах ребер и корешковом синдроме, связанных с опухолевым поражением, целесообразно проведение паравerteбральной блокады, которая выполняется тонкой иглой длиной 5—6 см в положении больного лежа на здоровом боку с приведенными нижними конечностями. Игла вводится в соответствующем сегменте перпендикулярно поверхности кожи на 1—1,5 см латеральнее остистых отростков до контакта с дужкой позвонка. После этого иглу вытаскивают до нахождения ее кончика в подкожной клетчатке и вновь продвигают на 0,5 см латеральнее прежнего канала до наружного края дужки. Несколькими пробными движениями удается достичь соскальзывания иглы с края дужки позвонка и продвинуться еще на 0,5 см. Убедившись, что игла не находится в сосуде (аспирационный тест), вводят через нее 5 мл одного из упомянутых выше растворов (новокаин или лидокаин).

Блокада каудальных соматических корешков не только сложнее предыдущей, но и чаще сопровождается осложнениями, в частности нарушениями функций сфинктеров тазовых органов. Именно поэтому данный метод обезболивания, несмотря на несомненную эффективность при лимфостазе нижних конечностей, развившемся вследствие метастазов злокачественных опухолей в тазовые лимфатические узлы, не может быть широко рекомендован для онкологической практики [H. Herbershagen, 1979].

Непродолжительный эффект блокад с введением местноанестезирующих средств, требующий их частого повторения, оправдывает стремление к использованию в тех же целях нейролитиков — абсолютного алкоголя и раствора фенола, введение которых рассчитано на деструкцию проводящих нервных путей и более или менее длительное обезболивающее действие.

Техника симпатических блокад с нейролитиками, объектом применения которых должны быть лишь больные злокачественными новообразованиями, не имеющие других перспектив обезболивания, в общем не отличается от описанной для местных анестетиков.

Дозы нейролитиков (50—95% этиловый алкоголь, так называемая смесь Фридлянда, состоящая из 2 г новокаина, 80 мл 96% этилового спирта и 20 мл дистиллированной воды, или 5—7% раствор фенола в глицерине), как правило, не превышают 1—1,5 мл, за исключением це-лиакальной блокады, когда используется от 15 до 50 мл 50% раствора этилового алкоголя. Несомненно требуется высокая точность введения химического нейролитика, нередко с предварительной инъекцией мест-ноанестезирующего средства и жидкого рентгеноконтрастного вещества (например, майодила) и рентгенологическим контролем.

В настоящее время предпочтение отдается интратекальному (субарахноидальному) введению нейролитиков для нарушения функций задних (чувствительных) корешков спинного мозга, что требует участия в процедуре опытного анестезиолога или невропатолога и, безусловно, госпитализации больного, но зато приводит к длительной анестезии в больших по протяженности зонах.

Если для субарахноидальной блокады применяется 5—7% раствор фенола в глицерине, то в силу гипербаричности он опускается в нижнюю часть пространства при соответствующем положении больного, поэтому надо, чтобы больной лежал на боку, который должен быть подвергнут анестезии, спиной к врачу. После спинномозговой пункции, проведенной в избранном сегменте, когда из иглы по каплям начинает поступать ликвор, больного поворачивают таким образом, чтобы его спина находилась под углом 45° к поверхности стола, и в таком положении, чтобы сегмент, подлежащий воздействию нейролитиков, являлся наивысшей точкой (чаще всего — положение по типу Тренделенбурга). Алкоголь или раствор фенола инъецируются со скоростью не более 0,1 мл/мин, причем общий объем того или другого нейролитика составляет 0,2—0,75 мл (в среднем — 0,5 мл). После окончания блокады больной остается в том же положении (обкладывая подушками) сроком от 20 мин (фенол) до 2 ч (алкоголь) для фиксации нейролитика в нервных структурах. Постельный режим предпочтительно без существенных изменений положения, соблюдается от 12 до 24 ч.

При описанном методе обезболивание наступает примерно у 80% больных распространенными формами злокачественных новообразований, локализующимися в грудной и брюшной полостях, а также в забрюшинном пространстве. Продолжительность обезболивания колеблется от 3 до 6 мес и в исключительных случаях — до 2 лет [Swerdlow M., 1979]. Вместе с тем определенное число существенных осложнений субарахноидальной блокады нейролитиками (головные боли, парестезии и дизестезии, нарушения мочеиспускания и дефекации вследствие парезов гладкой мускулатуры) наряду со сложностями техники ограничивают использование указанного метода симптоматической терапии боли в онкологической клинике.

Значительный интерес представляет химическая перидуральная денервация, осуществляемая с помощью инъекции тех же нейролитиков в перидуральный канал. Уровень пункции выбирают в соответствии с локализацией боли и с учетом сегментарной иннервации органов и тканей, что дает выраженный обезболивающий эффект и позволяет восстанавливать активность больных [Павлова З. В., 1971; Герасименко В. Н., 1977]. Техника перидуральной химической денервации хорошо разработана и подробно описана З. В. Павловой (1971, 1976) и В. Н. Герасименко (1977), что дает все основания для широкого использования метода у онкологических больных с тяжелым болевым синдромом, требующим вмешательства на уровне цервикальных и верхнегрудных сегментов, когда субарахноидальное введение нейролитиков очень опасно [Swerdlow R., 1979]. Нельзя все же не отметить, что перидуральное введение нейролитиков иногда может оказать воздействие и на двигательные нейроны, вызвать постинъекционные невралгии и потому связано с определенным риском. Осложнения несколько реже наблюдаются при использовании растворов фенола вместо алкоголя [Павлова З. В., Исакова М. Е., 1980].

Нейрохирургические способы прерывания боли — периферические нейротомии, спиналотомия, хордотомия, верхняя грудная и цервикальная антеролатерохордотомия представляют в онкологической практике исключение, впрочем, как и аблативные процедуры типа химической гипофизэктомии [Miles J., 1979]. Надо подчеркнуть, правда, что оперативные вмешательства, проводимые под визуальным контролем, дают меньшее число осложнений, чем химические блокады. При всех хирургических и консервативных обезболивающих процедурах решающее значение имеет правильный выбор места вмешательства и его объема.

Даже «инвазивные» способы прерывания боли, как видно, не решают в значительном числе случаев проблемы стойкой и главной безопасной анальгезии у больных с распространенными формами злокачественных новообразований, что стимулирует постоянный поиск более совершенных методов.

Методы противоболевой терапии при злокачественных новообразованиях, находящиеся на клиническом изучении, представляют интерес прежде всего с точки зрения характеристики перспективных направлений развития проблемы. Некоторые из них, еще не получив окончательной оценки, применяются в онкологической практике и серьезно обсуждаются в специальных обзорах [Bonica J. et al., 1979; Holland N., Frei E., 1982; Payne R., Foley K., 1984]. К таким методам относятся спинальная анестезия опиатами, постоянные и прерывистые эпидуральные инфузии местными обезболивающими, физические воздействия типа стимуляции ствола головного мозга, таламический области и транскраниальной электростимуляции периферических нервов, акупунктура и электроакупунктура, а также так называемые психологические влияния, рассчитанные на аутотренировку повышения порога переносимости боли и суггестию (применение гипноза).

Теоретической основой эпидурального и интратекального обезболивания наркотическими анальгетиками является подавление последними реакции нейронов спиналоталамического тракта на патологические импульсы за счет влияния на обнаруженные недавно опиаторецепторы задних рогов спинного мозга. Специфический способ введения наркотиков, предполагает обезболивание малыми их количествами без моторных нарушений и токсических воздействий, сопровождающих системное лечение опиатами. Однако, как показывают фармакокинетические исследования, ни однократные, ни длительные инфузии малых доз этих средств не позволяют избежать распространения действия на структуры головного мозга. Отрицательные стороны метода заключаются также в быстром привыкании к вводимым дозам наркотиков [Onofrio B. et al., 1981; Greenberg H. et al., 1982].

В качестве более перспективного, но требующего специальных технических приспособлений (подкожная инфузионная минипомпа или так называемый резервуар Оммайя) рассматривается способ периодического или длительного введения местноанестезирующих средств через постоянный катетер в эпидуральное пространство [Pilon R., Baker A., 1976]. Варьируя концентрацию анестетика, можно достигнуть продолжительного обезболивания без существенных нарушений моторных и автономных функций и общих побочных действий. Наиболее привлекательной стороной метода является отсутствие перекрестной резистентности с действием наркотических анальгетиков, что позволяет применять его при недостаточном и токсическом влиянии последних и без ограничения подвижности больных, неизбежного в случае использования обычных систем для капельных инфузий.

Пока лишь в фазе клинического эксперимента, правда вполне успешного, находятся попытки получения билатеральной общей анальгезии «от скальпа до промежности» у больных злокачественными новообразованиями путем применения электростимуляции глуболежащих центральных (перивентрикулярных) структур серого вещества головного мозга через вживленные платиновые электроды. Техника нейрохирургической операции, выполняемой под местным обезболиванием, анатомические ориентиры и способ электростимуляции подробно описаны D. Richardson (1979). Есть основания полагать, что механизм противоболевого действия электростимуляции в данном случае связан с высвобождением эндогенных морфиноподобных веществ [Payne R., Foley K., 1984].

Чрезвычайно прост и не требует особых вмешательств начавший применяться около 10 лет назад, но по-прежнему изучающийся в деталях метод транскраниальной электростимуляции, который основан на теории, предложенной R. Melzack и D. Wall (1965), считающих, что селективное стимулирование волокон большого диаметра периферических нервов обуславливает «закрытие входных ворот боли» в центральных воспринимающих болевые импульсы структурах. Транскраниальная стимуляция периферических нервов осуществляется с помощью портативных (носимых больными на себе) генераторов электрических импульсов различной частоты, имеющих электроды, которые накладываются на болевые зоны или латерально и проксимально по ходу нервных стволов, иннервирующих область болей. Регулировка силы тока, исходящего от небольших батарей, и частоты импульсов производится самими больными. Иногда расположение электродов подбирается опытным путем индивидуально по субъективным ощущениям и оказывается отдаленным от болевой зоны. Стимуляция обычно проводится в течение 2—3 ч ежедневно.

По клиническим сообщениям, транскутанная стимуляция эффективна примерно у 35—40% больных злокачественными новообразованиями, но, к сожалению, обычно в течение непродолжительного срока. В первые дни значительное снижение интенсивности болей наблюдается у подавляющего большинства больных, а через 10—30 дней — только у 10—12% [Ventafridda V. et al., 1979; Spigel D., Bloom J., 1983]. Повышения результативности, вероятно, можно добиться настойчивой корректировкой положения электродов и регулировкой параметров тока через каждые 48 ч. Оптимальные результаты отмечены при компрессии цервикальных нервных стволов (корешков), опухолях челюстно-лицевой области, тяжелых невралгических болях, остающихся после регрессии кожных проявлений опоясывающего лишая и фантомных болях в конечностях. Транскутанная электроаналгезия с перечисленными эффектами преимущественно при острых болях, не связанных с висцеральными опухолевыми поражениями, возможна с помощью выпускаемого отечественной промышленностью портативного (весом около 250 г) аппарата ЭПБ-01 («Дельта-101»), снабженного низковольтным источником автономного питания.

В наиболее крупных трудах по другим методам рефлексотерапии, в том числе фундаментальном отечественном руководстве Э. Д. Тыкочинской (1979) не аргументировано, почему болевой синдром при злокачественных и даже доброкачественных (!) новообразованиях должен включаться в перечень противопоказаний к акупунктуре. Объективность требует констатации того факта, что акупунктура, привлекающая самое широкое внимание, парадоксальным образом почти не применяется и не изучается в онкологической практике. Подобное положение в общем сохраняется насколько известно и в восточной медицине. До сих пор не удается найти какой бы то ни было статистики, отражающей успехи или неудачи акупунктуры, которая бы использовалась для лечения болей при опухолях. Одновременно отсутствуют и научные доказательства того, что акупунктура хотя бы в отдельных случаях стимулирует рост и метастазирование новообразований. Наличие своеобразного и неожиданного «вакуума» вокруг акупунктуры в онкологическом аспекте, несмотря на ее многовековой опыт, было подчеркнуто, в частности, во время дискуссий на одном из самых представительных за последние годы симпозиумов по лечению боли у раковых больных, где с удивлением отмечалось, что в обширной американской литературе, посвященной этим вопросам, по крайней мере до 1979 г. не было ни одной статьи, которая бы свидетельствовала о применении метода. Перечисленное позволяет думать, что на пути клинического изучения акупунктуры и, вероятно, электроakupунктуры как метода симптоматического лечения боли в онкологической клинике, примыкающего к электростимуляции и предположительно связанного с рефлекторными воздействиями через ретикулярную формацию ствола мозга, стоят скорее психологические, чем реальные барьеры. Заслуживают внимания одиночные, к сожалению, попытки использовать электроakupунктуру для анальгезии у тяжелых онкологических больных.

А. М. Бакман и соавт. (1978) изучали обезболивающее действие иглорефлексотерапии у 43 больных, страдавших раком молочной железы с метастазами в кости, в том числе с выраженным болевым синдромом на почве осложнения химиотерапии винкристином. Авторы отмечают, что у большинства больных после первых пяти сеансов иглорефлексотерапии значительно уменьшалась выраженность болей, что позволило снизить дозы анальгетиков, а к концу лечения (в среднем 10 сеансов) совсем отказаться от обезболивающих средств. Дальнейшие наблюдения должны окончательно определить место иглорефлексотерапии (электроakupунктура) а симптоматическом лечении болей при распространенных формах рака.

Во всяком случае имеются области применения иглорефлексотерапии, где болевой синдром у радикально леченых без рецидивов и метастазов не связан первично с опухолевым ростом (осложнения хирургического и лучевого лечения, цитостатической терапии и др.) и вовсе не оставляет почвы для опасений относительно стимуляции новообразования.

В настоящее время еще трудно сделать вывод о том, насколько методы психофизиологического контроля боли, заключающиеся в модификации каждый раз индивидуального аффективно-эмоционального компонента (восприятия) путем своеобразного самогипноза или аутотренировки по принципу «обратной связи», применимы к онкологическим больным. Психотерапевтические воздействия, ориентирующиеся при аутотренинге на многочисленные физиологические показатели в период сеанса (электроэнцефалография, электромиография, электросопротивление кожи, плетизмография и др.), едва ли воспроизводимы в практических условиях, но интересны по некоторым результатам и как направление дальнейших исследований [Fotopoulos S. et al., 1979; Payne R., Foley K., 1984].

Упомянутые методы близки к прямому гипнотическому внушению, которое приводит, если можно судить по совокупности сообщаемых, преимущественно отдельных клинических наблюдений, к снижению интенсивности болей примерно у 50% онкологических больных [Barber J., Gitelson J., 1980; Payne R., Foley K., 1984]. Очевидно, что наиболее успешной является гипнотерапия у больных со слабыми и умеренными болями, а хронический болевой синдром при злокачественных новообразованиях требует длительных — в течение недель и иногда месяцев воздействий. В терминальном периоде опухолевого заболевания для этого нет необходимого запаса времени и достаточной концентрации внимания больного, испытывавшего тяжелые боли и последствия анальгезии наркотиками. В других ситуациях гипнотическое внушение, групповое или индивидуальное, осуществляемое квалифицированным специалистом, может быть подспорьем в симптоматической противоболевой терапии при злокачественных новообразованиях и заслуживает самого серьезного отношения. Не оставляет сомнений, что применение гипноза в принципе может снять эмоциональные нарушения, перечисленные в главе II, где подробно рассматриваются роль и место гипнотерапии в ряду корригирующих мероприятий при распространенных формах злокачественных опухолей. В. Finer (1979), описывающий технические приемы, особенности гипнотерапии у онкологических больных и ее трудности, справедливо подчеркивает, что при положении, когда многочисленные эмоциональные нарушения реализуются в комплексе страха (страх боли, смерти, одиночества, безнадежности ситуации, беспомощности и т. д.), а страх в свою очередь приводит к усилению боли, включение гипноза как и некоторых психотропных препаратов в план противоболевого лечения вполне целесообразно.

Высказываются соображения в пользу сочетанного применения гипноза с адьювантными средствами, например, непродолжительным масочным наркозом смесью закиси азота (25—50%) с кислородом, предлагаемым для использования также в целях усиления действия наркотических анальгетиков в терминальном периоде и в детской онкологической практике при непереносимых болях [Fosburg M., Crone R., 1983].

Приходится констатировать, что сравнительно с прочими методами клиническое изучение принципиально новых эффективных лекарственных анальгетиков применимых в онкологической практике, не привело к существенному прогрессу. При значительных успехах исследований механизмов боли за последние годы не были созданы анальгетические средств-

ва, имеющие значительные преимущества перед известными. Развитие этой области идет главным образом по пути совершенствования лекарственных форм (с ки шечным покрытием, сублингвальных и др.), позволяющих уменьшить побочные действия анальгетиков на желудочно-кишечный тракт и заменить пероральное введение вызывающее сложности у больных с обструктивными опухолями пищевода, желудка и кишечника.

Несмотря на трудности проведения обезболивающей симптоматической терапии у онкологических больных существующих средств и методов достаточно чтобы используя дифференцированную тактику, добиться в подавляющем большинстве случаев необходимой коррекции болевого синдрома при распространенных формах злокачественных новообразований.

Глава VII

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НЕКОТОРЫХ ЧАСТНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ РАСПРОСТРАНЕННОГО ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

В предыдущих главах были рассмотрены наиболее общие проявления местнораспространенных и генерализованных форм злокачественных новообразований — нарушения питания, диспепсический и болевой синдромы. Однако при очень большом разнообразии первичных локализаций опухолей и их метастазов, специфике биологических свойств новообразований (темп роста, интенсивность деструктивных процессов и др.), особенностях реактивности организма, проведенного противоопухолевого лечения а также в результате влияния ряда подчас трудно учитываемых факторов возникают и другие клинические симптомокомплексы, от возможностей коррекции которых часто зависит не только самочувствие и общее состояние но и жизнь больных.

К наиболее важным из этих симптомокомплексов надо отнести: образование патологических выпотов в полостях; сдавление опухолью верхней и нижней полой вены; повышение внутричерепного давления в результате объемного процесса; компрессию спинного мозга; кровотечения на почве некроза опухоли, нарушения в системе крови с острой или хронической анемией; возникновение опухолевых язв кожи и слизистых оболочек; бактериальную, вирусную и грибковую инфекцию, осложняющую течение опухолевого процесса.

Многие из указанных выше синдромов и симптомокомплексов могут быть причиной или следствием уже рассмотренных ранее общих нарушений, характерных для распространенных форм злокачественных новообразований. Тем не менее поскольку они создают, как правило, неотложные ситуации, представляется целесообразным анализировать их специально, с точки зрения механизмов развития и методов симптоматической терапии.

Следует учитывать, что многие из перечисленных проявлений злокачественного роста в той или иной степени связаны между собой. Так, например, анемии и патологическим выпотам часто сопутствует гипопротейнемия, нарастание которой создает фон для генерализации инфекции. К развитию инфекции predisполагают поражения кожных покровов и слизистых оболочек — входные ворота для возбудителей. Гипопротейнемия, особенно в сочетании с медиа-стинальной компрессией, способствует возникновению в плевральных полостях трансудата. Таким образом, рассмотрение изолированно каждого симптомокомплекса носит в значительной степени условный характер, но рационально для детализации возможностей успешного симптоматического лечения.

Методы симптоматического лечения при выпотах в серозные полости могут быть использованы только при полной уверенности в том, что экссудат непосредственно обусловлен опухолевым заболеванием. Выпоты в плевральную, брюшную полость и в отдельных случаях полость перикарда нередко сопутствуют распространенным формам злокачественных новообразований различных локализаций. Выпоты обнаруживаются иногда даже как первый клинический признак злокачественной опухоли, хотя их появление обычно свидетельствует о значительном распространении процесса.

Для успешного симптоматического лечения выпотов необходимо учитывать по крайней мере два наиболее вероятных механизма их формирования — «периферический», предполагающий опухолевое поражение самих серозных оболочек с экссудацией, и «центральный», заключающийся в сдавлении вен и лимфатических сосудов первичными или метастатическими новообразованиями в средостении и забрюшинном пространстве.

По существу только при редко встречающейся мезотелиоме и злокачественных лимфомах (лимфогранулематоз, нелимфогранулематозные лимфомы — лимфосаркомы, ретикулосаркома и др.) «периферический» выпот бывает обусловлен первичным опухолевым поражением плевры. Достаточно часто имеет место вовлечение последней в процесс при прогрессирующем росте расположенной рядом опухоли (рак молочной железы, обычно на той же стороне) или лимфогенном метастазировании (рак легкого, некоторые виды метастазов в легкие, рак молочной железы). Плевральный «периферический» выпот может быть следствием прорастания опухоли, исходящей из органов пищеварительного тракта (рак желудка, первичный и метастатический рак печени, поджелудочной железы, ободочной кишки), через диафрагму.

Импантационный механизм (диссеминация жизнеспособных опухолевых клеток по плевре и брюшине с реактивным выпотом) характерен для асцита при раке яичников и органов желудочно-кишечного тракта (включая первичные и метастатические опухоли печени). Для первого и второго вариантов поражения серозных оболочек, в том числе и перикарда, типично появление геморрагического выпота со всеми признаками экссудата (относительная плотность 1,015—1,018, содержание белка более 30 г/л, положительная реакция Ривальты) и наличием опухолевых клеток. Существенную помощь в дифференциации экссудатов, не содержащих опухолевых клеток, от неспецифических может оказать определение в эвакуированной жидкости карциноэмбрионального антигена, уровень которого у больных «доброкачественных» (воспалительных и др.) выпотах практически всегда ниже 12 нг/мл [Mauch P., 1982].

Отличительным признаком плевральных выпотов «центрального» генеза (медиастинальная форма и метастазы рака легкого в средостенные лимфатические узлы, злокачественные лимфомы и др.) является их преимущественно двусторонний характер. Плевральная и асцитическая жидкость при «центральных» выпотах обычно оказывается транссудатом. Выпотной плеврит изредка развивается в виде реакции на опухолевый процесс, расположенный ниже диафрагмы, как, например, у некоторых больных раком яичников IV стадии. Этим, по-видимому, объясняется столь частое сочетание асцита и плеврита при карциноме яичников, причем уровень жидкости в плевральных полостях совершенно отчетливо зависит от количества асцитической жидкости. Плевральный экссудат, в котором не всегда обнаруживаются опухолевые клетки, убывает вслед за эвакуацией асцита или же после оперативного вмешательства, включающего удаление асцитической жидкости и экстирпацию большого сальника, пораженного метастазами.

Выпотной серозит имеет смешанное происхождение, когда вначале преобладают явления транссудации (в результате упомянутых нарушений механизма оттока жидкости), а по мере развития деструктивных и вторичных воспалительных изменений в серозных оболочках появляется экссудат, более богатый белком и клеточными элементами.

Указанными механизмами не исчерпывается генез патологических выпотов при раке. Не столь редко наблюдается реактивный плеврит при ателектазе легкого, вызванном опухолевым поражением бронхов, параканкротической пневмонией. Далеко не все выпоты при раке должны расцениваться как специфические. Вполне допустимо возникновение у онкологических больных метастатических плевральных экссудатов (инфаркт-пневмонии и банальные очаговые пневмонии), гидроторакса и асцита, обусловленных гипопроотеинемией и недостаточностью кровообращения. Тем не менее вероятность прямой связи патологической экссудации в серозные полости с наличием злокачественного новообразования при распространенных его формах очень высока и до некоторой степени определяется первичной локализацией опухоли.

У больных с распространенным раком легкого частота плевральных поражений составляет, по разным источникам, 20—50% [Самсонов В. А., 1955; Малая Л. Т., 1965]. Поражения плевры чаще наблюдаются при периферическом раке легкого и возникают вследствие прорастания опухолью плевры, но экссудат может появляться и при центральном раке как результат метастатического поражения медиастинальных лимфатических узлов или плевры.

Особенностью патологических выпотов в плевральную полость при раке яичников является не только значительная их частота, но и весьма редкое поражение легочной ткани и лимфатических узлов средостения. Напротив, столь часто наблюдаемое поражение плевры при раке молочной железы (23—63%), по данным Д. М. Абдурасулова и К. Е. Никишина (1968), как правило, сочетается с метастазами (преимущественно мелкокочаговыми) в легкие и ме-диастинальные лимфатические узлы. Очевидно, строгой корреляции между поражением плевры и метастатическим процессом в легких не существует. Такие опухоли, как хорионэпителиома матки, рак щитовидной железы, злокачественные опухоли костей, матки, почки, довольно часто метастазирующие в легкие, вызывают канцероматозный плеврит в исключительных случаях. В то же время сочетанные поражения легких, средостенных лимфатических узлов и плевры скорее правило, чем исключение, при лимфогранулематозе [Семенов И. И., 1977] и распространенном раке желудка.

Метастатические поражения брюшины с асцитом встречаются реже, чем аналогичные процессы в плевральных полостях. Хотя наиболее частым источником метастазирования по брюшине являются опухоли яичников и органов пищеварительного тракта, подобная локализация выпота имеет место и при генерализованном раке молочной железы.

Для выбора рациональной тактики симптоматической терапии патологических выпотов важна не только их своевременная диагностика, но и уточнение конкретной причины. Пункция серозной полости с физико-химическим и цитологическим исследованием выпота является обязательной диагностической манипуляцией, предшествующей назначению лечения. Вопрос о необходимости последующих эвакуации экссудата решается каждый раз конкретно.

Несмотря на то что наиболее распространенным методом лечения патологических экссудатов в плевральных полостях и асцита, как показывает практика, является их эвакуация по мере накопления жидкости, следует заметить, что в отношении онкологических больных подобная тактика ошибочна по крайней мере по двум причинам. Во-первых, накопление патологического экссудата после его эвакуации без дополнительных методов лечения наступает чрезвычайно быстро. По данным С. Anderson и соавт. (1974), плевральный экссудат рецидивирует в среднем уже через 4,2 дня. Во-вторых, при удалении экссудата теряется огромное количество белка, что особенно относится к асцитической жидкости, объем которой при злокачественных опухолях может достигать 10—15 л и более. При однократной пункции брюшной полости с удалением асцита может быть выведено 300—400 г белка.

Таким образом, независимо от причины, вызвавшей образование выпота, одна его систематическая эвакуация в качестве метода симптоматической терапии нерациональна, так как приводит к потерям большого количества белка, не приостанавливает дальнейшего накопления транссудата или экссудата и допустима исключительно при серьезных функциональных нарушениях, прямо связанных со скоплением жидкости в серозных полостях (смещение органов, выраженная дыхательная недостаточность, тампонада сердца и др.). В качестве общей меры, пригодной для использования при серозных выпотах различного происхождения, целесообразна симптоматическая терапия диуретиками (предпочтительно калийсберегающими препаратами типа верошпирона, триамтерена и триампура, иногда в сочетании с фуросемидом или парентеральным введением лазикса), дающая, правда, сугубо временный эффект. Следует избегать систематического назначения фуросемида и особенно гипотиозида, значительно нарушающих электролитный баланс у ослабленных онкологических больных, что соответственно проявляется слабостью, артериальной гипотензией, повышенной жаждой и другими жалобами.

Даже в далеко зашедших стадиях рака с патологической экссудацией в серозные полости определенный терапевтический эффект удастся получить от назначения при учете всех противопоказаний глюкокортикоидов — преднизолона, дексаметазона и триамцинолона в дозах соответственно 20—60, 2—6 и 16—48 мг/сут внутрь, гидрокортизона (100—120 мг) и суспензии кортизона ацетата (100—150 мг) внутривенно при пункциях (в брюшную полость глюкокортикоиды не вводят). Подобная мера наиболее действенна (обычно на непродолжительный срок, исчисляемый неделями, редко месяцами) при выпотах в плевральную и брюшную полости, вызванных обструкцией опухолевыми массами венозных и лимфатических сосудов у больных злокачественными лимфомами, диссеминированным раком молочной железы и легкого, не находящимся на длительном поддерживающем лечении глюкокортикоидами, когда по тем или иным причинам неосуществима цитостатическая терапия.

Дальнейшие симптоматические лечебные мероприятия должны быть дифференцированы соответственно представлениям о генезе выпота в каждом конкретном случае. Больным с выпотом, причиной которого является компрессия опухолевыми массами путей вено- и лимфооттока (плеврит в результате первичного или метастатического опухолевого поражения медиастинальных лимфатических узлов, асцит в результате портальной гипертензии при метастазах в ворота печени), показаны попытки системного лечения цитостатиками без введения последних в серозные полости (см. далее). При периферических выпотах, вызванных опухолевым поражением серозных оболочек (диссеминация или прямое распространение), оправданы инстилляции цитостатиков из расчета на контактное действие в высоких концентрациях, не достижимых в случае системной паллиативной химиотерапии. При неэффективности или невозможности локального применения противоопухолевых препаратов ввиду противопоказаний переходят на инстилляцию некоторых неспецифических средств, сочетающих слабое цитостатическое и выраженное местнораздражающее действие. Индуцируемая этими средствами воспалительная реакция ведет к облитерации серозной полости и в результате — уменьшению или прекращению экссудации. Подобная тактика, при трансудатах необоснованна.

В серозные полости могут вводиться лишь отдельные цитостатики: внутривнутрибрюшинно при асците — тиофосфамид, сарколизин, фторурацил, циклофосфан и блеомицин, внутривнутриплеврально те же и, кроме того, эбихин, новэмбихин, цитозина арабинозид (цитарабин, цитозар) и проспидин, интраперикардially — только тиофосфамид и фторурацил [Clarysse A. et al., 1976; Cline M., Haskell Ch., 1980].

При столь ограниченном выборе цитостатиков для внутривнутриполостного введения необходимо иметь в виду дифференциальные показания к их использованию соответственно особенностям противоопухолевого действия.

Новэмбихин (или эмбихин) в дозе 0,3—0,4 мг/кг массы больного (но не более 30 мг) вводят в 20—30 мл раствора Рингера внутривнутриплеврально однократно (редко повторно через 2—4 нед) при так называемых «периферических» выпотах у больных раком молочной железы, легкого, злокачественными лимфомами. При тенденции к лейкопении дозу снижают до 0,2 мг/кг.

Тиофосфамид в дозе 0,6—0,8 мг/кг (максимум при хорошей переносимости—1 мг/кг) вводят в плевральную и брюшную полости в 20—30 мл дистиллированной воды не чаще 1 раза в 2 нед (суммарно до 140—160 мг) больным с экссудатом при раке молочной железы, яичников, преимущественно мелкоклеточном и реже — других морфологических вариантах рака легкого. В полость перикарда допускается инстиллировать в том же объеме воды не более, 15—30 мг тиофосфамида.

Фторурацил (12—13 мг/кг) вводят в готовом 5% растворе из ампул внутривнутриплеврально и интраперитонеально, несколько раз подряд (ежедневно, через день и т. д.), суммарно на курс до 3 г при раке молочной железы, злокачественных новообразованиях яичников, желудочно-кишечного тракта (аденокарциномы). В случае применения в полость перикарда дозы снижаются на 50%.

Сарколизин рекомендуется применять при выпотах у больных злокачественными опухолями яичников, раком молочной железы, семиномой, ретикулосаркомой, саркомой Юинга и другими вариантами сарком внутривнутриплеврально и внутривнутрибрюшинно с предварительным орошением серозных полостей 1 % раствором новокаина для предупреждения болевых реакций. После удаления части экссудата через ту же иглу (троакар) вводят в плевральную или брюшную полость 60—70 мл 1 % раствора новокаина. Спустя 5—10 мин при лежачем положении больного инстиллируют свежеприготовленный раствор сарколизина. Доза сарколизина для инстилляций в брюшную полость — 40 мг на 20—30 мл изотонического раствора хлорида натрия (1 раз в неделю, в среднем 160 мг на курс), в плевральную полость — 20 мг на 10 мл изотонического раствора хлорида натрия (также 1 раз в неделю, не более 100 мг на курс).

Цитозина арабинозид показан при плевральных экссудатах больным злокачественными нелимфогранулематозными лимфомами (преимущественно лимфосаркомы), раком органов желудочно-кишечного тракта и яичников. Препарат вводят по 200 мг в 20—30 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 3 дней подряд или через день.

Проспидин в разовой дозе от 200 до 600 мг на 20—40 мл изотонического раствора хлорида натрия инстиллируют в плевральную полость один раз в 2—6 дней (из расчета 100 мг препарата за сутки), суммарно — в пределах 2—3 г при экссудатах (поражения плевры) у больных раком легкого (любые морфологические его варианты), молочной железы, яичников, мезотелиомой и в особенности злокачественными лимфомами в случае неэффективности системной химиотерапии. Допустимы попытки локального применения проспидина также больным злокачественными новообразованиями других локализаций.

Внутриполостное применение блеомицина при выпотах получило распространение главным образом в последнее время. Повышенный интерес к этому способу лечения «периферических» плевритов и асцитов связан с тем, что препарат не проявляет миелотоксического действия, дает эффект даже при однократном введении примерно у 63—85% больных [Stuart J. et al., 1980; Ostrowski M. et al., 1982].

Блеомицин вводят обычно однократно (медленно!) в дозе 60 мг на 100 мл изотонического раствора хлорида натрия внутривнутриплеврально или в брюшную полость при специфических выпотах, обусловленных поражением серозных оболочек больными злокачественными новообразованиями различных локализаций. Хотя в некоторых сериях наблюдений использовались и более высокие дозы блеомицина (90—120 мг), судя по описываемым отдельным токсическим эффектам (лихорадка, сосудистые расстройства), по-видимому, они не должны выходить за пределы 45 мг/м², во всяком случае у лиц пожилого возраста [Bitran J. et al., 1981; Ostrowski M. et al., 1982].

Наилучший результат в виде ликвидации или значительного замедления темпа накопления экссудата достигается при раке молочной железы, легкого, (особенно плоскоклеточном), нелимфогранулематозных лимфомах. Инстилляцию используют также при злокачественных опухолях яичников, желудочно-кишечного тракта (аденокарцинома желудка, толстой и прямой кишки), мезотелиоме. Системные побочные результаты и местнораздражающее действие препарата в случае введения его в полости плевры и брюшины в дозе, не превышающей 45 мг/м² (т. е. около 10 мг/кг), минимальны. Преходящие боли и повышение температуры тела отмечаются чаще при внутривнутрибрюшинном (20% больных), чем интраплевральном введении (5%).

Результативным при специфическом плеврите и асците у больных с диссеминированными формами злокачественных опухолей яичников, рака молочной железы, легкого и главным образом злокачественными лимфомами может явиться внутриплевральное или внутрибрюшинное введение циклофосфана в дозах 0,6—1 г на 20—30 мл дистиллированной воды с интервалами в 3—7 дней (суммарно не более 4—5 г). Еще недавно этот метод, эмпирически применявшийся многие годы в онкологической практике, считался теоретически не обоснованным, так как превращение циклофосфана в активную форму происходит путем метаболизма в печени. Однако сейчас установлено, что контактное действие, помимо резорбтивного, может обеспечиваться продуктами спонтанного гидролиза препарата при 37°C в жидкой среде (экссудате).

Значительный интерес представляет опыт локального применения нового отечественного цитостатика, относящегося к группе этилениминов с алкилирующим действием, — диоксадэта для «осушения» брюшной полости при асцитных формах злокачественных опухолей яичников. По разработанной в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава СССР методике препарат после неполной эвакуации выпота вводится внутрибрюшинно на 20 мл изотонического раствора хлорида натрия в разовой дозе 15 мг 2 раза в неделю до полной ликвидации экссудата. Суммарная доза диоксадэта, как правило, составляет 90 мг и не должна превышать 120 мг, в особенности у ранее подвергавшихся химио- и лучевой терапии больных злокачественными опухолями яичников, раком молочной железы и легкого. Полная или частичная ликвидация экссудата в результате применения диоксадэта отмечается у 96% первичных больных раком яичников с асцитом, в 77% случаев — при плеврите и у 85% больных с асцитом, развившимся на фоне рецидива опухоли той же локализации [Ивин Б. А. и др., 1983]. Необходимо учитывать, что диоксадэт и в случае внутривнутриполостного введения дает системные побочные эффекты, из которых главным является миелодепрессия, по частоте и характеру близкая к вызываемой тиофосфамидом и бензот-эфом.

Из разряда клинических экспериментов пока не вышли попытки внутривнутриполостного введения цисдиамминодихлорплатины (в СССР — платидиам). Показано, что одномоментное (иногда с повторением через 3 нед) введение 25—60 мг/м² препарата, растворенного в 1 л изотонического раствора хлорида натрия, внутрибрюшинно через катетер для перитонеального диализа перспективно при асцитах, резистентных к влиянию других цитостатиков у больных раком яичников, мезотелиомой, и не сопровождается заметными осложнениями [Lopez J. et al., 1983].

Техника внутривнутриполостного применения названных цито-статических средств предусматривает введение в плевральную или брюшную полость препарата, разовая доза которого разведена, как видно из указанного выше, не менее чем в 20 мл дистиллированной воды или изотонического раствора хлорида натрия. После инстилляций больному необходимо каждые 1—2 мин в течение получаса менять положение для равномерного распределения препарата. А. Clarysse с соавт. (1976) обращают внимание на кратковременный эффект алкилирующего действия эмбихина, длящийся около 5 мин и рекомендуют больному сразу же после введения ложиться попеременно на левый, правый бок, принимать коленно-локтевое положение. Другими условиями, предупреждающими осложнения внутривнутриплевральных и внутрибрюшинных аппликаций перечисленных цито-статиков, являются: 1) предварительная эвакуация экссудата неполностью (остающийся объем выпота в полость) плевры около 1 л, в брюшной полости приблизительно 2—4 л; 2) исключение инстилляций в «осушенные» серозные полости и при явном осумковании жидкости и 3) контроль за гематологическими и прочими показателями общего токсического действия цитостатиков.

Общие побочные действия, свойственные перечисленным цитостатическим средствам (угнетение кроветворения, рвота, тошнота и др.), могут в результате резорбции препаратов в полной мере проявиться и после введения в полости (главным образом эмбихин), что заставляет суммировать дозы при одновременной системной химиотерапии. Местнораздражающее действие, которое сопровождается болями и повышением температуры, проявляется у эмбихина и в меньшей степени у фторурацила. Оно почти не наблюдается при инстилляциях в полости тиофосфамида, и этим, вероятно, объясняется его более слабое специфическое действие на выпоты, так как в таком механизме значительную роль играет индуцируемое цитостатиками асептическое воспаление с последующим сращением висцерального и париетального плевральных листков.

Сочетание контактного цитостатического и местнораздражающего воздействия из расчета на облитерацию полости плевры лежит в основе терапевтического эффекта внутривнутриплевральных инстилляций акрихина (2—4% раствор), используемых при отрицательных результатах применения других цитостатиков.

Опытным путем установлен оптимальный режим введения акрихина в полость плевры: 90 мг препарата в 10 мл дистиллированной воды в 1-й день, 180 мг в том же количестве воды на 2-й день (при хорошей переносимости), 360 мг в 20 мл дистиллированной воды на 3-й день. В дальнейшем внутривнутриплевральные инстилляций осуществляются ежедневно, через день или с большим интервалом с учетом того, что суммарная доза акрихина за весь период инстилляций не должна превышать 1 г. Варианты методики заключаются во введении 100—200 мг акрихина в 10 мл воды внутри плеврально без повышения дозы ежедневно или через день (также до 1 г препарата суммарно). Раствор для инстилляций стерилизуют текущим паром на водяной бане в течение 30 мин. Перед инстилляцией выпот эвакуируется неполностью для предупреждения чрезмерного раздражающего действия акрихина на плевру, так как подобная процедура, помимо незначительного противоопухолевого воздействия, во многих случаях ведет к образованию фиброторакса. Возможны возникновение локальных болей примерно у половины больных и лихорадочная реакция, появляющаяся через 6—8 ч после инстилляций. Несмотря на то что указанная асептическая реакция нередко затягивается на 7—10 дней, она не требует специальных мер коррекции. Метод неприменим для симптоматического лечения асцита и выпота в полость перикарда (образование спаек) и противопоказан при осумкованных специфических плевритах, метастазах в мозг (нейротоксические реакции на акрихин), гипотонии, желтухе и нарушениях выделительной функции почек. Хотя акрихин обладает значительно более выраженным местнораздражающим действием, чем многие перечисленные выше цитостатики, препарат имеет и некоторые преимущества. Он не вызывает угнетения кроветворения и может оказаться эффективным у больных с плевральными выпотами, резистентными к локальной цитостатической терапии.

С той же целью может быть предпринято рекомендованное М. Б. Бычковым (1978) введение в плевральную полость раствора делагила — препарата, механизм действия которого сходен с действием акрихина. После эвакуации примерно 2/3 объема экссудата в полость плевры вводят 5 мл 5% (ампулированного) раствора делагила (250 мг). Повторные пункции производят ежедневно или через день. Всего на курс используется от 750 до 1500 мг препарата (3—6 инстилляций),

Побочные явления при этом сходны с наблюдающимися после введения акрихина, но выражены более слабо и также не требуют специальных мер. Противопоказания к применению раствора делагила остаются теми же, что и для акрихина.

Почти исключительно на индуцированную неспецифическую реакцию с облитерацией плевры рассчитано однократное введение в плевральную полость после эвакуации значительной части выпота 500—1000 мг тетрациклина гидрохлорида из флаконов в 20 мл стерильного 0,9% изотонического раствора хлорида натрия. Боли в грудной клетке после инстилляций носят иногда интенсивный характер, но очень непродолжительны и могут быть в значительной мере предупреждены использованием вместо изотонического раствора хлорида натрия 0,5% раствора новокаина в том же объеме.

В отличие от описанных выше методов применения акрихина и делагила допускается использование раствора тетрациклина гидрохлорида (500 мг в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия) для введения в полость перикарда при специфических выпотах. По некоторым данным, внутривнутриплевральное введение тетрациклина вполне конкурирует по действию с инстилляциями блеомидина, но, очевидно, более безопасно. В частности, у больных с плевральными выпотами, причиной которых была диссеминация процесса при раке молочной железы, легкого, эндометрия, толстой кишки, поджелудочной железы, нейробластоме и мезотелиоме, полной частичной регрессии или стабилизации выпота на срок не менее 2 мес с помощью однократной инстилляцией 500 мг тетрациклина удалось добиться в 58% наблюдений [Gupta N. et al., 1980].

Использование порошка талька для облитерации плевральных полостей не получило широкого распространения при симптоматической терапии канцероматозных плевритов из-за резко выраженного реактивного фиброза плевры, ограничивающего в последующем легочные экскурсии. Тальк распыляют в плевральную полость из порошковдувателя через катетер в интубационном отверстии после эвакуации выпота. Для равномерного распыления талька к нему иногда добавляют порошок аморфного силиката кальция. Расправление легкого после небольшого пневмоторакса достигается с помощью активного дренажа. Процедура рациональна в качестве крайней меры и только при благоприятном ближайшем прогнозе продолжительности жизни больного.

В специализированных онкорádiологических учреждениях для купирования специфических выпотов применяют радиоактивные изотопы в коллоидальной форме— ^{198}Au и ^{32}P . Использование бета- и гамма-излучения ^{198}Au требует изоляции больного с целью радиационной защиты на небольшой срок и контроля за состоянием кроветворения ввиду резорбции препарата. Этим недостатком лишен ^{32}P . Оба изотопа допустимо вводить в плевральную и брюшную полости, причем дозы в последнем случае несколько увеличивают (для ^{198}Au в плевру 75—100 мКи, в брюшную полость при асците 150—225 мКи, для ^{32}P внутривнутриплевральное в виде микрочастиц хромфосфата 5—10 мКи, в брюшную полость 10—15 мКи). Детальную технику лечения раковых экссудатов радиоактивными изотопами приводится в специальных руководствах.

Еще более серьезные ситуации, чем выпоты в серозные полости, создают развивающиеся у больных с распространенными формами злокачественных опухолей компрессионные синдромы — внутричерепной, медиастинальный и спинальный.

Неотложная терапия при синдроме внутричерепной компрессии чаще всего становится необходимой у больных с метастазами в мозг солидных злокачественных опухолей — рака легкого (около 60% всех больных указанной группы) и молочной железы (20%). На остальные локализации (меланома, новообразования мочеполовой системы, толстой кишки, в том числе случаи, когда первичный очаг остается невыясненным и др.) приходится около 20% больных [Ullmann J., Phillips T., 1982]. Особую группу составляют поражения при лейкозах, злокачественных лимфомах, первичных мозговых опухолях.

Органическая симптоматика повышения внутричерепного давления, в основном зависящая от отека мозга, при котором вовлекаются в процесс гораздо большие объемы тканей, чем занимает новообразование, хорошо известна. Медленно прогрессирующие неврологические признаки объемного внутричерепного процесса могут быть связаны с ростом самой опухоли.

Клиника метастазов опухоли в головном мозге независимо от ее первичной локализации весьма разнообразна. Карциноматоз головного мозга может иметь инсультообразное начало, причем множественность очагов усложняет неврологическую картину. Заболевание манифестирует как то или иное расстройство кровообращения головного мозга, иногда как энцефалит, прогрессивный паралич, инфекционный делирий. Возникающая симптоматика складывается из общемозговых и локальных признаков церебрального поражения. Психические изменения при этом проявляются в состоянии возбуждения, дезориентированности, страхов, спутанности речи, зрительных галлюцинаций, эйфории, периодически возникающих делириозных эпизодах. Сочетание указанных расстройств с рядом неврологических симптомов (косоглазие, парезы, дисфагия и др.) обычно свидетельствует о наличии метастазов в мозг.

Наряду с острыми проявлениями метастазирования в мозг, дополняющимися иногда бурными эпилептиформными припадками, синдромом деменции, внезапной потерей ориентировки, рвотой, головокружениями, у больных с распространенным опухолевым процессом отмечаются и медленно текущие формы. Нередко симптоматика этих форм заключается в резкой подавленности, апатии, вялости и склонности к спячке в сочетании с головными болями и изменениями глазного дна.

Чаще всего возникают множественные метастатические поражения головного мозга. В зависимости от локализации метастазов наблюдается соответствующая неврологическая симптоматика. Однако клиническая картина как сомато-неврологическая, так и психопатологическая указывает на тяжелые общечеребральные и довольно быстро прогрессирующие нарушения. Обычно наблюдаются оглушенность, дезориентировка в месте и времени, вялость, апатия, снижение памяти, главным образом на текущие события, ослабление внимания. Быстрый упадок интеллекта в сочетании с соматическими проявлениями стимулирует картину прогрессивного паралича, особенно, если поражение локализуется в лобной доле и выступает эйфорический синдром. Присоединение неврологической картины с неуклонным нарастанием симптомов (явления выпадения, паузы) уже с несомненностью говорит в пользу метастатического процесса в головном мозге.

При одиночных метастазах преобладают состояния периодически расстроенного сознания с элементами двигательного возбуждения, которые чередуются с вялостью, заторможенностью, сонливостью, головными болями. Гипертензионный синдром с неврологическими признаками сдавления и смещения стволовых отделов мозга, меняющаяся степень пареза зрения, нарушения дыхания при перемене положения, колебания зрения, оглушенность — основные симптомы одиноч-

ного метастаза в головной мозг. Ангиографические, рентгенологические исследования, ЭЭГ, если они производятся, подтверждают наличие опухоли.

Милярный карциноматоз головного мозга (псевдолейкоэнцефалит) сопровождается выраженным психотическим состоянием с обильными галлюцинациями, двигательным и речевым возбуждением, чередующимися с периодическим расстройством сознания и сонливостью. При этой же форме можно наблюдать картину кататонии, трактуемой как постэнцефалитический психоз.

При карциноматозе мягких мозговых оболочек (псевдолептоменингит) наблюдаются менингеальные явления, повышение внутричерепного давления, поражение черепных нервов, парезы и расстройства функции тазовых органов. Отмечаются галлюцинозно-делириозные состояния. Нередко возникает картина корсаковского синдрома с амне-стическими расстройствами, спутанностью и затемнением сознания. Основным диагностическим критерием при данной форме следует считать органическую симптоматику — головные боли в сочетании с шумом в ушах, светобоязнью, парестезиями. Делириозные изменения сознания в далеко зашедших стадиях сменяются оглушением, спячкой, коматозным состоянием.

Карциноматоз твердой мозговой оболочки (раковый псевдопахименингит) протекает либо с симптоматикой метастазирования в твердую мозговую оболочку с последующим разрастанием по эпидуральному и субдуральному щелям, либо с наличием метастазов в кости черепа с дальнейшим ростом их в направлении эпидурального пространства. Хотя метастазы в твердую мозговую оболочку встречаются реже, чем поражения вещества мозга, при злокачественных новообразованиях некоторых локализаций — раке предстательной, молочной и щитовидной железы первый тип метастазирования явно преобладает, причем на первый план выступают изменения неврологического характера с выпадением функций целого ряда черепных нервов, редкими головными болями, застойными явлениями со стороны глазного дна. Психические нарушения складываются из общей заторможенности, вялости, снижения памяти, периодов спутанности сознания, неадекватности поведения.

Современные методы симптоматического лечения при психоневрологических нарушениях, обусловленных метастазированием солидных опухолей в головной мозг, направлены на дегидратацию и, как следствие, уменьшение отека мозга, вызванного объемным процессом. Методы, перечисленные в разделе коррекции рвоты центрального происхождения, по существу однотипны при злокачественных новообразованиях самых различных первичных локализаций, злокачественных нелимфогранулематозных лимфомах, лейкозах и позволяют рассчитывать только на ослабление (в редких случаях — купирование) внутричерепного компрессионного синдрома.

Следует подчеркнуть, что из рекомендуемых для назначения при внутричерепном компрессионном синдроме глюкокортикоидов в силу низкой минералокортикоидной активности (способности к задержке в организме натрия и воды) более всего пригоден дексаметазон и только в достаточной высокой дозах (6—10 мг/сут внутрь; до 20 мг/сут внутримышечно или внутривенно в виде растворимого дексаметазон-21-фосфата). Постепенное снижение доз в течение 5—14 дней с сохранением их на уровне минимальных терапевтических позволяет нередко добиться исчезновения основной неврологической симптоматики на срок от недели до нескольких месяцев, особенно на фоне дегидратационных мероприятий (возвышенное положение больного для улучшения венозного оттока, ограничение жидкости, дача внутрь 30—50% раствора мочевины в дозе 0,75—1,5 г/кг в смеси с сиропом, глицерина по 60—120 г в день также в смеси с сиропом внутрь или через зонд, маннитол 15% до 70 мл внутривенно капельно). Использование других глюкокортикоидов менее эффективно, но допустимо. Преднизолон назначается по 60—100 мг/сут, триамцинолон — по 48—64 мг/сут. В случае рвоты и других обстоятельств, затрудняющих прием внутрь препаратов, внутримышечно может быть введен преднизолон (90—120 мг/сут), гидрокортизон (200 мг/сут) или суспензия кортизона ацетата (150—300 мг/сут).

Системная химиотерапия, проводимая в основном с целью получения симптоматического эффекта, при синдроме внутричерепной компрессии осуществима в совокупности с дегидратационными мероприятиями и целесообразна только с ориентировкой на первичную локализацию опухоли, ее морфологический вариант и применением цитостатиков, проходящих через гематоэнцефалический барьер — фторафура, нитрозометилмочевины, CCNU (ломустин, белюстин), натулана, винкристина, дибромдольцитола (элобромол, митолактол).

Фторафур в капсулах по 0,4 г/сут (обычно 5 капсул в день в течение 20 дней) или в суппозиториях, содержащих 1 г препарата (по 1 свече 2 раза в день в течение 20 дней), рекомендуется при раке молочной железы, органов желудочно-кишечного тракта и первичных мозговых опухолях [Блохина Н. Г. и др., 1981].

Нитрозометилмочевину (НММ) допустимо использовать для паллиативной химиотерапии при синдроме внутричерепной компрессии в комбинациях с винкристином и дакти-номицином (или проспидином) у больных с метастазами меланомы в головной мозг, с циклофосфаном — в случае аналогичной локализации метастазов мелкоклеточного рака легкого. По первой из упомянутых схем НММ вводится в дозе 300 мг внутривенно в 1-й, 5-й, 8-й и 12-й дни, дакти-номицин — по 0,5 мг внутривенно в 1-й, 3-й, 5-й, 8-й, 10-й и 12-й дни, винкристин — 2 мг внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни 15-дневного цикла лечения. Вторая схема состоит из введения НММ внутривенно в дозе 10 мг/кг в 1-й и 8-й дни и проспидина в дозе 3 мг/кг внутривенно ежедневно со 2-го по 7-й и с 9-го по 14-й дни двухнедельного цикла. При отсутствии серьезных осложнений и определенной результативности первого цикла рекомендуется проведение через 3—4 нед повторного цикла, от которого можно ожидать нарастания терапевтического действия. Третья схема предусматривает введение НММ по 300 мг и циклофосфана по 400 мг внутривенно (на следующий день или через 48 ч после НММ) 2 раза в неделю в течение 2—3 нед. Применение вышеперечисленных схем паллиативной химиотерапии возможно в случае отсутствия (за исключением неврологической симптоматики) тяжелых общих нарушений, кахексии, неукротимой рвоты, исходной лейкоцитопении и др. Проводимая паллиативная химиотерапия не препятствует другим рекомендованным выше симптоматическим мероприятиям по дегидратации. Необходимо, однако, учитывать вероятность повышения в данной ситуации токсичности цитостатиков.

Попытки дачи натулана обычно в комбинации с винкристином по схеме: натулан по 200 мг внутрь ежедневно до суммарной дозы 5 г, винкристин по 1,5—2 мг внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни в той или иной степени целесообразны при синдроме внутричерепной компрессии у больных с первичными опухолями мозга. В отдельных случаях симптоматический эффект при той же патологии может быть получен при назначении внутрь CCNU (ломустина, белюсти-на) в дозе по

80—100 мг ежедневно в течение двух дней (с повторением лечения через 6 нед) или дибромдольцитол-ла (элобромола, митолактола) в дозе 10 мг/кг один раз в 5 дней или 15 мг/кг раз в неделю (суммарная доза не более 4000 мг).

Методы паллиативной химиотерапии при церебральных поражениях у больных злокачественными нелимфогранулематозными лимфомами (лимфосаркомами, ретикулосаркомой) соответствуют рекомендованным для лечения спинального компрессионного синдрома. В связи с возможностью получения выраженного лечебного действия применение цитостатиков (включая интратекальное введение метотрексата и цитозина арабинозида) у больных лейкозами и нелимфогранулематозными лимфомами, имеющих церебральные поражения, не относится к методам симптоматических воздействий.

Необходимо иметь в виду при проведении всех перечисленных выше мероприятий, что больным с компрессионным внутричерепным синдромом люмбальные спинномозговые пункции с лечебной целью противопоказаны (опасность ущемления продолговатого мозга), так же как и введение гипертонических растворов глюкозы для дегидратации. Даже внутривенные инфузии 5% раствора глюкозы могут спровоцировать новый подъем внутричерепного давления, вследствие чего при необходимости ослабить обезвоживание рекомендуется применять изотонический раствор хлорида натрия.

Лучевое лечение при синдроме внутричерепной компрессии не относится собственно к методам симптоматической терапии по существу. Однако выраженная регрессия целого ряда симптомов (головных болей, моторных и сенсорных расстройств, психоэмоциональных нарушений, судорог, снижение внутричерепного давления и др.), наблюдаемое в среднем у 40—60% больных в результате облучения на мегавольтных источниках, зоны метастазов в дозе до 4000 сГр в течение 4 нед, или 3000 сГр на весь мозг за двухнедельный период, в особенности при раке легкого и молочной железы, заставляет относиться к использованию такой возможности со всей серьезностью.

Подобные методы лечения обычно не приводят к существенному продлению жизни больных, но при метастазах аденокарциномы легкого в мозг и этот показатель эффекта достоверно возрастает [Kornblit P. et al., 1982]. Оперативное лечение, осуществляемое с симптоматической целью, имеет крайне ограниченные показания (наличие солитарного метастаза, предварительная ликвидация отека мозга консервативными мероприятиями, отсутствие опухолевых поражений других органов, удовлетворительное общее состояние больных и др.), но в ряде случаев, как считают, оправдано у больных раком молочной железы, легкого, меланомой, гипернефромой и при неясной первичной локализации новообразования [Winston K. et al., 1980].

Симптоматическая терапия больных с медиастинальным компрессионным синдромом нередко является мерой экстренной помощи по жизненным показаниям при сдавлении верхней пелой вены (СВПВ), встречающемся у 3—8% больных раком легкого и злокачественными лимфомами [Carabell S., Goodman R., 1982]. Обычно компрессия возникает при метастазах рака легкого в средостенные лимфатические узлы, медиастинальной форме опухоли данной локализации (75% всех случаев СВПВ), у первичных больных лимфогранулематозом, лимфо- и ретикулосаркомой я рецидивах после химиолучевого лечения (15% наблюдений СВПВ). На другие опухоли (метастазы) приходится до 7% больных с СВПВ. Среди больных раком легкого с СВПВ наиболее значительную часть составляют ббльные, имеющие мелкоклеточный недифференцированный вариант. .

Основанием для начала симптоматической терапии служит появление отека, плеторы и цианоза лица, усиления венозного рисунка на передней грудной стенке, набухания вен шеи, одышки, поверхностного дыхания, иногда потери голоса и синдрома Горнера. Углубленное клиническое и инструментальное обследование у больных с ранее верифицированным диагнозом опухоли обычно не бывает необходимым. Рентгенологическое исследование показывает увеличение размеров средостения, как правило, в верхних отделах и в 75% наблюдений справа. Примерно у половины больных эта симптоматика комбинируется с поражением легких и прикорневой аденопатией, а у 20—25% — с плевральным выпотом (преимущественно также справа).

Симптоматическая терапия синдрома медиастинальной компрессии наиболее эффективна, если она проводится дифференцированно в зависимости от того, является ли сдавление верхней полой вены первым проявлением опухолевого заболевания, результатом рецидива (генерализации) процесса при злокачественной лимфоме или солидном новообразовании. Однако начальный этап симптоматического лечения может быть общим для различных клинических ситуаций и заключается в назначении внутрь одного из глюкокортикоидов — преднизолона, дексаметазона, триамцинолона, метилпреднизолона (метипреда) в тех же дозах, что и для больных с «центральными» выпотами. Если прием препаратов внутрь затруднен, показано введение кортизона ацетата (150—300 мг), гидрокортизона (200 мг), дек-саметазона-21-фосфата (20 мг) внутримышечно или преднизолона (60—90 мг) внутримышечно и внутривенно ежедневно в течение 5—7 дней. Эффект глюкокортикоидов, наблюдающийся при синдроме медиастинальной компрессии, является преимущественно симптоматическим. По крайней мере у больных солидными новообразованиями он связан, как правило, не с регрессией опухоли, а с уменьшением перифокальных явлений. Этот эффект может быть усилен одновременным назначением быстродействующих диуретиков (лазикс внутривенно и внутримышечно, фуросемид, гипотиазид, урегит) на короткий срок.

В случае сочетания синдрома сдавления верхней полой вены с плевритом смешанного генеза (затруднение вено- и лимфооттока и карциноматоз плевры) применимы все рекомендованные выше для лечения специфических («периферических») выпотов методы локальной химио- и гормонотерапии.

Системная химиотерапия в целях купирования медиастинальной компрессии безусловно показана первичным больным с лимфогранулематозом, нелимфогранулематозными лимфомами и мелкоклеточным раком легкого, хотя она формально не входит в число методов симптоматического лечения. Выбор программ химиотерапии, предпочтительно комбинированной, осуществляется в соответствии с известными принципами цитостатического лечения новообразований отдельных локализаций и их морфологических вариантов [см. Блохин Н. Н., Переводчикова Н. И., 1984]. В определенной мере при этом допустимо ориентироваться на рекомендации, приведенные в предыдущем разделе, посвященном симптоматической терапии синдрома внутричерепной компрессии.

Сложным представляется подбор вариантов системной химиотерапии для получения симптоматических эффектов при синдроме СВПВ у больных с рецидивами и генерализацией злокачественных лимфом и солидных новообразований. Правилom, повышающим вероятность регрессии синдрома, является, если возможно, использование ранее не применявших-

ся у данного больного комбинаций цитостатиков или отдельных противоопухолевых препаратов. Нельзя не видеть, что это гораздо легче осуществить при лимфомах, «чувствительных» к различным методам химиотерапии.

Для мелкоклеточного рака легкого как наиболее частой причины медиастинальной компрессии среди солидных опухолей приходится рассчитывать, помимо описанных ранее на действующие быстро и у большей части больных такие комбинации цитостатиков, как МОСА (однократное внутривенное введение в один и тот же день метотрексата в дозе 60 мг, винкристина 2 мг, циклофосфана 600—800 мг и 50 мг адриабластина), АС (адриабластин 40 мг/м² внутривенно в 1-й день и циклофосфан 200 мг/м² внутривенно, внутримышечно или внутрь по 200 мг в 3-й, 4-й, 5-й и 6-й дни лечения).

Имеются наблюдения, указывающие на целесообразность применения и других, относительно легко переносимых программ полихимиотерапии, включающих CCNU (ломустин, белустин): а) циклофосфан по 700 мг/м² внутривенно один раз в 3 нед + CCNU 70 мг/м² внутрь — один раз в 6 нед (препараты вводят одновременно в 1-й день лечения) и б) циклофосфан 500 мг/м² внутривенно каждые 3 нед + CCNU 50 мг/м² внутрь каждые 6 нед + метотрексат 10 мг/м² внутрь, внутривенно или внутримышечно в 1-й и 4-й дни каждой недели. В первый день лечения все цитостатики вводят одновременно, что нередко уже ведет к уменьшению медиастинальной компрессии [Carter S. et al., 1977].

В неотложной ситуации, когда нет возможности немедленно осуществить комбинированную химиотерапию, «методом выбора» остаются парентеральное введение цитостатиков с широким спектром противоопухолевого действия, сравнительно мало токсичных и главное быстро оказывающих необходимое, хотя и временное, действие. К таким цитостатикам целесообразно отнести циклофосфан и новэмби-хин (эмбихин), назначаемые в ударных дозах: новэмбихина (эмбихина) 0,3—0,4 мг/кг или циклофосфана — 20—30 мг/кг внутривенно медленно в течение 2—5 мин. Подобная монохимиотерапия нередко бывает вынужденной, так как комбинированная химиотерапия в целях коррекции компрессионного медиастинального синдрома у ранее многократно подвергавшихся специфическому лечению больных чревата риском миелодепрессии и других серьезных осложнений.

Проведение химиотерапии больных с компрессионными медиастинальным синдромом цитостатиками, вводимыми внутривенно, требует осторожности. Следствием замедления венозного оттока может оказаться повышение концентрации препарата на определенном участке сосуда, повреждение его стенки, флебит и тромбоз флебита. Поэтому лучше избегать инъекций в вены правой верхней конечности, где, как правило, кровообращение нарушено особенно сильно, и для профилактики тромбозов при первых признаках окклюзии применять антикоагулянты прямого (гепарин) и непрямого (фенилин, синкумар) действия в обычных дозах.

Нет никаких сомнений в том, что лучевая терапия принципиально ведет к наиболее стойкой и выраженной регрессии медиастинальных опухолевых масс, вызывающих компрессию верхней полой вены. На фоне прежних опасений относительно возможных тяжелых последствий дополнительного «лучевого» отека от воздействия ионизирующей радиации, применяемой в обычных дозовременных режимах, обосновываются мнения о лучшем действии (и притом без осложнений) крупного фракционирования по 300—400 сГр (2—4 раза), предшествующего облучению в суточной дозе 180—200 сГр до тумороцидной дозы 3000—3500 сГр при солидных опухолях [Carabell S. et al., 1982]. Принимая во внимание эти данные, следует все же указать, что объективное улучшение в результате лучевого лечения медиастинального лучевого синдрома при всех благоприятных обстоятельствах наступает отнюдь не так скоро. Двухнедельный срок, необходимый в среднем для реализации лучевого эффекта [Davenport D. et al., 1978], едва ли может быть приемлем в условиях, когда промедление невозможно. Химиотерапия, приводящая наряду с целым рядом общих мероприятий в случае чувствительности опухоли к цитостатикам к быстрому лечебному эффекту в течение 1—3 дней, таким образом, предпочтительнее в качестве более надежного и простого метода экстренной симптоматической помощи при синдроме медиастинальной компрессии.

Симптоматическое лечение при спинальном компрессионном синдроме может касаться самых различных групп онкологических больных. Указанная патология в целом наблюдается почти у 5% больных злокачественными новообразованиями и, как правило (95% всех наблюдений), обусловлена экстрамедуллярными метастазами или первичными опухолевыми поражениями.

Спинальный компрессионный синдром за счет эпидуральных поражений наблюдается главным образом при распространенных формах злокачественных лимфом (лимфогранулематоз, лимфосаркома, ретикулосаркома), раке легкого, молочной, предстательной железы, гипернефроме, миеломе. Примерно у 11% больных с упомянутым синдромом первичная локализация опухоли остается нераспознанной, что дополнительно усложняет выбор метода специального лечения и возлагает основные задачи оказания помощи им на симптоматическую терапию.

Возможности последней, однако, при спинальной компрессии не слишком велики. Учитывая, что синдром связан с опухолевой компрессией, симптоматическая терапия в первый период после остро развившихся нарушений имеет мало точек приложения и заключается главным образом в помещении больного на деревянный щит, применении анальгетиков и назначении глюкокортикоидов в дозах, рекомендованных для коррекции синдрома внутричерепной компрессии. При развитии стойкой параплегии проводятся мероприятия по стимуляции дефекации, выведению мочи (катетеризация), профилактике пневмонии (дыхательная гимнастика), мочевого инфекции и пролежней. Опорожнения кишечника добиваются с помощью очистительных клизм с мыльной водой, растительным маслом, размягчением кала через двухтрубчатый зонд. Профилактика мочевого инфекции достигается приемом уроантисептиков на фоне обильного кислого питья, промыванием мочевого пузыря раствором фурацилина 1:5000. Для лечения восходящей мочевого инфекции рекомендуются бисептол, фурадонин, левометицин, невидграмон, нитроксалин (5-НОК). Общепринятые меры (массаж, обтирание камфорным спиртом, подкладные резиновые круги, смена положения в постели) в значительной степени предупреждают развитие пролежней, которые при возникновении обрабатываются 3% перекисью водорода, раствором фурацилина 1:5000, мазями «Ируксол», 5—10% метилурациловой, «солкосерил», «пропоцеум», линиментом алоэ.

Гораздо большее значение, чем симптоматическая терапия, имеют в самой ранней фазе спинальной компрессии попытки предотвратить дальнейшее развитие параплегии и, если наблюдаются лишь первые признаки нарастающего сдавления спинного мозга (появление парестезий и слабости в нижних конечностях, ослабление позывов на мочеиспускание и дефекацию), вообще не допустить ее возникновения путем паллиативного противоопухолевого лечения — химиотерапии или (и) лучевой терапии.

Решение о целесообразности проведения паллиативной химиотерапии при синдроме спинальной компрессии зависит от учета ряда факторов: 1) оценки в первую очередь возможностей лучевой терапии (определение уровня поражения без сложных диагностических процедур типа миелографии, принципальной радиочувствительности новообразования, допустимости транспортировки больного в специализированное онкорadiологическое учреждение и др.); 2) срока давности полной параплегии или в исключительных случаях тетраплегии; 3) локализации первичной опухоли и ее исходной чувствительности к цитостатикам; 4) ранее применявшегося лечения и 5) характера спинальных поражений (экстрадуральные, интрадурально-экстрамедуллярные, интрамедуллярные). Считается, что при существующей уже более 36 ч полной параплегии нижних конечностей и в исключительных случаях при тетраплегии паллиативная специфическая терапия (лучевое лечение, химиотерапия) безрезультатна независимо от происхождения синдрома — прямого сдавления спинного мозга или дегенеративных изменений вследствие сдавления сосудов. Такая точка зрения преобладает и до сих пор.

Внедрение в практику некоторых новых цитостатиков, обладающих, правда, не слишком широким спектром действия при солидных опухолях, но выраженным эффектом в случаях злокачественных лимфом (нитрозометилмочевина, CCNU), а также цикловой интенсивной полихимиотерапии различными сочетаниями указанных средств с винкристином, натуланом, преднизолоном, использование отдельных комбинаций, включающих циклофосфан, метотрексат, винкристин, дактиномицин, адриабластин, фторурацил, преднизолон и др., несколько меняет подобную пессимистическую оценку. Известны наблюдения, когда комбинированная химиотерапия с включением препаратов нитрозомочевины приводила в конце концов у больных генерализованными формами лимфогранулематоза к полной регрессии, вызванной эпидуральными изменениями параплегии с давностью до 1 мес и более [Виленский Б. С, Гершанович М. Л., 1977].

При отказе по тем или иным причинам от лучевой терапии не следует пренебрегать возможностью получения выраженного лечебного эффекта — паллиативного и даже весьма стойкого — в результате применения определенных вариантов комбинированной химиотерапии и в крайнем случае монохимиотерапии. Химиотерапия показана на фоне приема больших доз глюкокортикоидов (см. выше) больным миеломой и злокачественными лимфомами, имеющим компрессионный спинальный синдром с давностью до нескольких недель.

Если нет общих абсолютных противопоказаний, в качестве метода паллиативной химиотерапии при компрессионном спинальном синдроме у больных миеломой, ставших резистентными к сарколизину и циклофосфану, нужно рекомендовать вместе с глюкокортикоидами внутривенные инъекции адриабластина в дозе 1 мг/кг каждые 3 нед (суммарно на курс — не более 500 мг). Для существенно ослабленных больных указанная доза адриабластина разделяется на 2 равные части введением в 1-й и 8-й день каждого 3-недельного цикла или составляет 0,33 мг/кг ежедневно в течение первых трех дней того же цикла. Недостаточные резервы кроветворения заставляют редуцировать упомянутые разовые дозы на 25—50%.

Больным миеломой, у которых спинальная компрессия возникла в период, когда можно предполагать сохранение чувствительности к цитостатикам «первого ряда» — сарколизину и циклофосфану, показано возобновление лечения одним из упомянутых препаратов (желательно не тем, которым проводился предыдущий курс) по общепринятым схемам лечения первичных больных, но с редуцированием доз и также в сочетании с глюкокортикоидами. Сарколизин в дозе 0,15 мг/кг ежедневно в течение 7 дней или по 0,2 мг/кг в течение 5 дней дается внутрь или вводится внутривенно с повторением цикла через 6 нед; циклофосфан — внутрь, внутримышечно или внутривенно ежедневно в дозе 1,5—2,5 мг/кг, суммарно до 8—9 г.

При лечении сарколизин или циклофосфаном одновременно назначаемые внутрь дозы преднизолона составляют 1,2 мг/кг со снижением до 0,8 мг/кг, 0,4 мг/кг и 0,2 мг/кг каждые 2 нед соответственно.

Наиболее отчетливый объективный эффект при спинальном компрессионном синдроме у больных лимфогранулематозом дает комбинированная химиотерапия нитрозометилмочевинной, винкристином, натуланом и преднизолоном или та же схема с заменой винкристина на винбластин. В течение двухнедельного цикла нитрозометилмочевина вводится внутривенно в дозе 300—400 мг (4,5 мг/кг) в 1-й и 8-й дни, винкристин — 1,5—2 мг (0,02 мг/кг) внутривенно в 1-й и 8-й дни, натулан дается внутрь по 150 мг (2 мг/кг), ежедневно на фоне приема преднизолона по 60—80 мг (1,5 мг/кг) или других глюкокортикоидов в эквивалентных дозах с 1-го по 14-й день. Повторные циклы (3—4) проводятся с интервалами в 2—3 нед при результативности первого и в зависимости от состояния больного. По другой схеме нитрозометилмочевина в дозе 300 мг вводится внутривенно на 1-й, 5-й, 8-й, 12-й дни каждого 14-дневного цикла, винбластин (10 мг внутривенно) — на 3-й и 10-й дни, натулан (200 мг внутрь) — во 2-й, 4-й, 6-й, 9-й, 11-й и 13-й дни.

Не исключена возможность получения паллиативных эффектов также и в результате комбинированной химиотерапии по так называемой программе ЦОПП (главным образом у больных, ранее не подвергавшихся лечению комбинациями циклофосфана, натулана и винкристина). Соответственно указанной программе циклофосфан вводится внутривенно в дозе 12 мг/кг (обычно 800 мг) в 1-й и 8-й дни, винкристин — также внутривенно в дозе 1,5—2 мг (0,02 мг/кг) в 1-й и 8-й дни, натулан по 150 мг (2 мг/кг) и, преднизолон по 60—80 мг (1 мг/кг) внутрь ежедневно в течение всего 14-дневного цикла. Отсутствие какого-либо эффекта заставляет воздерживаться от повторения циклов — обычно с интервалами в 2—3 нед (до 3—4).

Все перечисленные программы паллиативной комбинированной химиотерапии, почти как правило, сопровождаются у ранее леченных больных рядом осложнений и преимущественно миелодепрессией. Поэтому назначение их даже в условиях бесперспективности применения других методов лечения компрессионного спинального синдрома у больных лимфогранулематозом требует тщательного наблюдения и реальной оценки резервов кроветворения.

В качестве сопровождающейся наименьшим побочным действием целесообразно иногда предпочитать комбинированную химиотерапию проспидином (по 200 мг внутримышечно в 1-й, 3-й и 5-й дни каждой недели, всего 12—15 инъекций), циклофосфаном (по 300 мг внутримышечно в те же дни, всего 12—15 инъекций), винкристином (1,5—2 мг внутривенно в 1-й день каждой недели, всего 4 нед) и преднизолоном (внутри по 40—60 мг ежедневно в течение всего курса).

При наличии противопоказаний приходится ограничивать паллиативную химиотерапию у больных лимфогранулематозом со спинальным синдромом приемом натулана по 150—200 мг в день до суммарной дозы 4—5 г и в крайнем случае дополнять прием препарата внутривенными инъекциями винкристина по 1,5 мг (0,02 мг/кг) в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни лечения.

Больным злокачественными нелимфогранулематозными лимфомами с возникшим компрессионным спинальным синдромом показано проведение тех же программ паллиативной химиотерапии, что и при первичном лечении, но предпочтительно ранее не использованных в данном случае. Среди этих программ могут быть: короткий 5-дневный цикл химиотерапии циклофосфаном (8 мг/кг внутривенно ежедневно с 1-го по 5-й дни), винкристином (0,02 мг/кг внутривенно в 1-й день) и преднизолоном 1,5 мг/кг в сутки (внутри с 1-го по 5-й день), приведенная выше схема ЦОПП или ВАМП и ЦАМП.

Так как спинальная компрессия чаще всего возникает в поздней фазе распространенного опухолевого процесса (рецидив или рецидив с генерализацией), подавляющее большинство больных злокачественными нелимфогранулематозными лимфомами оказываются уже лечеными по перечисленным «стандартным» схемам. В этих случаях приходится вынужденно применять интенсивную паллиативную комбинированную химиотерапию, не всегда удовлетворительно переносимую больными, но нередко весьма эффективную на фоне возникшей устойчивости к циклофосфану, винкристину и натулану. Одна из программ подобного лечения СНОР имеет преимущество по непродолжительности цикла и состоит из введения в 1-й день 5-дневного цикла циклофосфана внутривенно в дозе 12—15 мг/кг, адриабластина (1 мг/кг внутривенно) и винкристина (0,02 мг/кг внутривенно). Преднизолон дается внутрь в дозе 1,2 мг/кг ежедневно с 1-го по 5-й день. Повторные циклы (3—5) проводятся с интервалами в 3—4 нед. Другая, несколько менее напряженная, но рассчитанная на более длительный срок схема (ВАСОР), включает: внутривенное введение в 1-й и 8-й день месячного курса адриамицина (0,6 мг/кг), циклофосфана (10—11 мг/кг) и винкристина (0,02 мг/кг). Блеомицин в дозе 0,12 мг/кг внутривенно назначается только в 15-й и 29-й дни, преднизолон внутрь (1,5 мг/кг) ежедневно — с 15-го по 29-й дни.

В принципе приведенные программы могут по индивидуальным показаниям найти применение[^] в паллиативной химиотерапии больных злокачественными лимфомами с другими компрессионными синдромами, кроме спинального. Однако из них на практике один лишь последний не сопровождается в начальном периоде столь выраженными общими функциональными нарушениями, которые служат у большинства больных серьезным препятствием для использования комбинаций цитостатиков.

Возможности паллиативной химиотерапии больных солидными опухолями, имеющих компрессионный спинальный синдром, крайне проблематичны и по существу примыкают к вопросу о симптоматическом и паллиативном лекарственном лечении при костных метастазах.

Симптоматическое лечение и паллиативная химиотерапия при метастазах солидных опухолей в кости преследует скорее цели купирования болей, чем истинное восстановление нарушенных функций (во всяком случае у больных с компрессионным спинальным синдромом). В онкологической практике подобная задача наиболее часто возникает у больных диссеминированными формами рака молочной железы, легкого, предстательной железы и гипернефроидного рака почки, как при спинальном компрессионном синдроме, так и без него.

Химиогормонотерапия и гормонотерапия являются основными методами лечения распространенных форм рака молочной и предстательной железы и иногда настолько успешны, что относить их безоговорочно к категории сугубо паллиативных воздействий было бы не совсем верно. Приводимые ниже рекомендации рассчитаны в основном на паллиативные и симптоматические эффекты у больных с костными метастазами рака легкого, молочной, предстательной железы и гипернефромы при наличии компрессионного спинального синдрома, но вместе с тем могут быть использованы и в случае отсутствия последнего. Очевидно, что рассчитывать на получение подобного действия можно только у больных, в отношении которых ранее не были исчерпаны полностью все возможности лекарственной противоопухолевой терапии. Общим правилом проведения паллиативной химиотерапии при метастазах солидных опухолей в кости, способствующей ее успешности, является также стремление к использованию ранее не применявшихся больному схем лечения.

При метастазах в кости мелкоклеточного рака легкого (спинальный компрессионный синдром) с целью уменьшения болей, не купируемых анальгетиками, целесообразна монокимиотерапия циклофосфаном или новэмбихином (эмбихином) в дозах и режимах, указанных для больных с компрессионным медиастинальным синдромом. Тот же эффект может быть получен при внутривенном введении нитрозометилмочевины по 300—400 мг два раза в неделю (4—6 инъекций).

Более выраженное паллиативное действие наблюдается при комбинации нитрозометилмочевины (внутривенно по 300—400 мг 2 раза в неделю) с циклофосфаном (внутривенно 300—400 мг 2—3 раза в неделю, как правило, на следующий день после инъекций нитрозометилмочевины). Оптимальный курс лечения составляет 3 нед, повторный курс — не ранее чем через месяц после окончания предыдущего. Из других программ комбинированной паллиативной химиотерапии при мелкоклеточном раке легкого могут рекомендоваться однодневная схема АСО, в которой, однако, используется «ударная» доза циклофосфана: в первый день лечения вводится внутривенно адриамицин в дозе 1 мг/кг, циклофосфан в дозе 20—35 мг/кг и винкристин (онковин)— 0,02 мг/кг. Повторные циклы назначаются с интервалом в 3—4 нед даже при достижении существенного субъективного лечебного действия.

Более щадящим является проведение комбинированной химиотерапии проспидином, циклофосфаном, винкристином и преднизолоном по схеме, рекомендованной выше для больных лимфогранулематозом со спинальным компрессионным синдромом. Эта схема и комбинация нитрозометилмочевины с циклофосфаном показаны и при костных метастазах плоскоклеточного рака легкого. Кроме того, для более резистентного к цитостатикам «немелкоклеточного» (главным образом, плоскоклеточного) рака легкого целесообразно рекомендовать специальные схемы САМР и САР. Схема САМР предусматривает введение в 1-й и 8-й дни 10-дневного цикла внутривенно циклофосфана (7— 7,5 мг/кг), адриамицина (0,5 мг/кг), метотрексата (0,38 мг/кг, допустимо введение той же дозы внутрь или внутримышечно) на фоне приема натулана (2—2,5 мг/кг внутрь ежедневно с 1-го по 10-й день). Цикл может быть повторен через 4 нед.

Схема САР, требующая специального метода введения цисдiamiнодихлорплатины (цис-платина, платидиам) с форсированным диурезом (подробно — в инструкции по применению препарата) и большой осторожности вследствие возможного нефротоксического действия, вместе с тем удобна однодневным «циклом», повторяемым через каждые 4 нед. Цикл САР состоит из введения в один и тот же день внутривенно циклофосфана в дозе 10 мг/кг, адриамицина — 1 мг/кг и цис-платины (платидиам) — 1,5 мг/кг.

Химиотерапия больных с метастазами гипернефроидного рака в кости и спинальным синдромом не слишком перспективна даже в смысле получения субъективного эффекта. Определенные результаты дает примерно у 73 больных прак-

тически только внутривенное введение винбластина, начиная с дозы 0,1 мг/кг 1 раз в неделю, с увеличением при каждой последующей инъекции на 0,05 мг/кг до наступления умеренной лейкопении (не ниже $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$). При отсутствии эффекта в течение 6—8 нед дальнейшее лечение препаратом должно быть прекращено. Противоболевой эффект иногда достигается назначением прогестинов—17-а-оксипрогестерон капроната в 12,5% масляном растворе по 4 мл внутримышечно 4 раза в неделю в течение месяца, а затем 2 раза в неделю на срок до 2 мес или депостата (17-гидроксинорпрогестерон капроната) по 200 мг внутримышечно 1 раз в неделю в течение 1—2 мес и далее при положительных результатах — 2 раза в месяц в той же дозе.

Отсутствие результатов от применения прогестинов позволяет перейти на внутримышечное введение андрогенов — 5% раствора тестостерона пропионата в масле по 2 мл 3 раза в неделю в течение 1—1,5 мес со снижением числа инъекций в случае необходимости поддерживать эффект до 2 раз в неделю на следующие 1—2 мес. Возможна замена тестостерона пропионата на инъекции 1 раз в 2 нед по 1 мл препаратов с пролонгированным действием: тестената 10% или тетрастерона (сустанона—250, омнадрена—250). Ввиду того что рациональной основы для выбора прогестинов или андрогенов при гипернефроидном раке не имеется и даже симптоматический лечебный эффект не предсказуем, изредка предпочитают одновременное назначение тех и других гормонов со снижением разовых доз на 1/3, а также комбинируют с ними применение винбластина. Преимущества химиогормонотерапии у больных со спинальным синдромом, обусловленным метастазами гипернефроидного рака, заключаются в ее относительной безопасности.

Основной метод лекарственного лечения первичных больных с метастазами рака предстательной железы в кости—гормонотерапия различными препаратами эстрогенов хорошо известна и входит в обязательный комплекс мероприятий при запущенных, в том числе местнораспространенных формах опухоли. С необходимостью сугубо паллиативных воздействий в случаях метастазов в кости и спинальный компрессионным синдромом чаще всего приходится сталкиваться у больных, уже подвергавшихся ранее гормональной терапии и эстрогенорезистентных.

Подобный осложняющий фактор, однако, не исключает возобновления попыток гормональной терапии предпочтительно одним из до этого не использовавшихся эстрогенов, выбор которых достаточно широк. Так как большинство больных на первом этапе подвергаются гормонотерапии синэстролом или диэтилстильбэстролом, при появлении (или прогрессировании) метастазов в кости с выраженным болевым синдромом показаны повторные попытки применения одного из эстрогенов — на этот раз фосфэстрола (хонван, дифостильбен) в сравнительно больших дозах (500—1000 мг/сут внутривенно в течение 5 дней), хлортрианизена (24—48 мг в день, внутрь до 1,5—2 мес) вместе с преднизолоном (15—30 мг в день, внутрь) и в крайнем случае депо-прогестина (100 мг внутримышечно 1 раз в неделю) или эстрадурина (40—80 мг 1 раз в неделю). Полное отсутствие, субъективного эффекта от эстрогенов заставляет прибегать к назначению глюкокортикоидов (преднизолон по 15-г 30 мг в день), прогестинов (17 α -оксипрогестерон капронат 1—2 г в неделю с разделением на 3—4 внутримышечных введения, депостат 200 мг внутримышечно 2 раза в неделю) и новых антиандрогенных препаратов (андрокур по 100 мг 3—4 раза в день, внутрь, в течение месяца с поддерживающим курсом при эффективности по 150—200 мг в день до нескольких месяцев). Должен быть также использован в эстрогенорезистентных случаях (или на фоне применения эстрогенов) весьма скромный, правда, эффект цитостатической терапии циклофосфаном (300—400 мг внутривенно 3 раза в неделю суммарно до 6—8 г), фторурацилом (10—12 мг/кг внутривенно, ежедневно, 3—5 дней каждые 4 нед; 12—15 мг/кг еженедельно в течение 6 нед), комбинацией фторурацила (по 500 мг в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й и 14-й дни, внутривенно) и циклофосфана (по 400 мг во 2-й, 5-й, 9-й, 12-й и 15-й дни, внутривенно), либо винбластином (0,15 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю, до 60—70 мг на курс). Самые обнадеживающие паллиативные результаты дает применение эстрацита, сочетающего свойства цитостатика (алкилирующего агента) и эстрогена. Эстрацит вводят ежедневно по 300 мг внутривенно в течение 3 нед, что достаточно для оценки его действия. При отчетливой субъективной ремиссии продолжают введение эстрацита в поддерживающем режиме в тех же разовых дозах, но 2 раза в неделю в течение последующих 3 нед или до появления признаков прогрессирования.

Аналогично тому, как это имеет место при раке предстательной железы, химиогормонотерапия является обязательным компонентом лечения первичных больных с местнораспространенными и диссеминированными формами рака молочной железы, а адъювантная химиотерапия — многих больных после радикальной мастэктомии. Выбор метода паллиативного химиогормонального лечения при метастазах рака молочной железы, таким образом, большей частью приходится осуществлять в условиях, когда возможности лекарственных противоопухолевых воздействий в значительной степени использованы. Тем не менее, имея в виду ранее не применявшиеся препараты и схемы, а также сведения об отсутствии перекрестной резистентности между отдельными цитостатиками и их комбинациями, можно добиться вполне удовлетворительного паллиативного лечебного эффекта и при тяжелой патологии, которую представляют собой множественные метастазы рака молочной железы в кости, в том числе являющиеся причиной спинального компрессионного синдрома.

Методы паллиативной гормонотерапии больных раком молочной железы с метастазами в кости принципиально предусматривают назначение по показаниям антиэстрогенных препаратов (тамоксифен), андрогенов (тестостерон-пропионат, тестэнат, тетрастерон), эстрогенов (синэстрол, диэтилстильбэстрол), прогестинов (17 α -оксипрогестерон капроната, депостат) и глюкокортикоидов (преднизолон и др.).

Обычная методика применения тамоксифена заключается в назначении препарата внутрь (таблетки) по 10 мг 4 раза в день не менее чем на 1 мес, после чего оценивается целесообразность продолжения курса в указанной дозе до 3 мес и поддерживающих (20 мг в день) — до 1 года. Препарат, как правило, хорошо переносится, в связи с чем может даваться без существенных ограничений ослабленным больным.

Тестостерон-пропионат назначается в 5% масляном растворе вначале (1—1,5 г мес) по 2 мл 3 раза в неделю внутримышечно с последующим уменьшением числа инъекций до 2 в неделю (1—2 мес) и переводом больной в случае лечебного эффекта на препараты с пролонгированным действием (тетрастерон, сустанон-250 или омнадрен-250 по 1 мл 2—3 раза в месяц до прогрессирования процесса).

Ввиду частых осложнений длительного лечения синэстролом предпочтительным является применение диэтилстильбэстрола внутрь по 3—5 мг 3 раза в день на срок не менее 8 нед, ранее которого редко появляются первые признаки субъективного улучшения. Объективное улучшение наблюдается гораздо позднее, как правило, через несколько месяцев при продолжении приема препарата до прогрессирования. При диспепсических явлениях, вызываемых приемом таблеток

диэтилстильбэстрола, возможен переход на внутримышечные инъекции его 3% масляного раствора (по 0,5 мл ежедневно) или синэстрола (2—3 мл 3% раствора в масле 1 раз в день).

При паллиативном лечении эстрогенами и андрогенами больных раком молочной железы с метастазами в кости самым серьезным осложнением является возникновение ги-перкальциемического синдрома, требующего немедленной коррекции (см. главу IV).

Прогестины не столь эффективные, как перечисленные выше гормональные препараты, но не вызывающие побочных действий, назначаются при исчерпанных прочих возможностях гормонотерапии в дозах и режимах, аналогичных используемым при костных метастазах гипернефроидного рака.

Длительность развертывания терапевтического (в том числе и субъективного) эффекта антиэстрогенов, андрогенов, эстрогенов и прогестинов у больных с метастазами рака молочной железы в кости позволяет использовать эти гормональные средства при спинальном компрессионном синдроме главным образом в сочетании с цитостатиками или лучевым лечением и в схемах паллиативной комбинированной химиогормонотерапии в тех же дозах, что и отдельно.

Паллиативная химиотерапия больных раком молочной железы с метастазами в кости (спинальный компрессионный синдром), не подлежащих лучевому лечению, основывается на применении преимущественно ранее не использованных отдельных цитостатиков (адриабластин, карминомицин) или при отсутствии противопоказаний по состоянию кроветворения, функций печени, почек, сердечно-сосудистой системы — их определенных комбинаций (так называемые схемы ЦМФ, ЦМ, АЦ, ВАЦ, ФАЦ, тиофосфамид + фторурацил, циклофосфан + фторурацил).

Карминомицин вводится в дозе 0,14 мг/кг внутривенно 2 раза в неделю. Суммарная доза составляет 0,71 мг/кг. Вторые циклы (до 5—6) проводятся с интервалами в 3—4 нед. До учета эффекта необходимо провести не менее 2 циклов [Данова Л. А., Тришкина Е. А., Гершанович М. Л., 1983; Тришкина Е. А., Гершанович М. Л. и др., 1984]. Адриамицин назначается внутривенно в дозе 0,5 мг/кг в 1-й и 8-й дни каждого 3-недельного периода до суммарной дозы не более 600 мг. Первые признаки улучшения большей частью регистрируются к моменту достижения суммарной дозы около 200 мг.

По схеме ЦМФ, осуществляемой в виде 14-дневных циклов с интервалами между ними в 2—4 нед, циклофосфан вводится в дозе 2,5 мг/кг (примерно 150 мг) ежедневно внутрь (таблетки) или внутримышечно с 1-го по 14-й день, метотрексат — внутривенно 0,6—0,7 мг/кг в 1-й и 8-й дни, фторурацил внутривенно в дозе 8—10 мг/кг в 1-й и 8-й дни. При отягощенном общем статусе, у пожилых (старше 60 лет), предыдущей интенсивной химиотерапии, функциональных нарушениях печени и почек разовые дозы снижаются на 25—30%. В случае плохой переносимости дополнительно назначают преднизолон в дозе 30—60 мг ежедневно внутрь на период лечебного цикла и в поддерживающих дозах (15—20 мг) на период интервала. Некоторые модификации схемы (ЦМФВП) предусматривают дополнительное введение в 1-й и 8-й дни 1—1,5 мг винкристина внутривенно.

Облегченным вариантом схемы ЦМФ является комбинированная химиотерапия метотрексатом (2,5 мг 2 раза в день внутрь в течение 20 дней) на фоне перорального приема в таблетках (или внутримышечного введения) циклофосфана по 200 мг ежедневно в течение того же срока.

При паллиативной химиотерапии по схеме АЦ адриабластин вводится внутривенно в дозе 1 мг/кг в 1-й день, циклофосфан — внутривенно или внутрь (таблетки) в дозе 5 мг/кг ежедневно с 3-го по 6-й день. Цикл повторяется каждые 3—4 нед до появления признаков миелодепрессии. Обычно удается провести не более 6 циклов. Суммарная доза адриабластина не должна превышать 600 мг. Для усиления действия допустимо дополнять комбинацию АЦ внутривенным введением винкристина по 1,5 мг в 1-й день цикла (схема ВАЦ).

Более интенсивной, требующей настороженности в отношении побочных (миелотоксических) эффектов у больных с метастазами в кости, а следовательно, и возможным вовлечением костного мозга, является программа ФАЦ. Соответственно этой программе адриабластин вводится внутривенно в 1-й день в дозе 0,8—1 мг/кг (или в 1-й и 8-й дни по 0,7 мг/кг), фторурацил — в 1-й и 8-й дни в дозе 11—12 мг/кг внутривенно и циклофосфан — либо в дозе 10—12 мг/кг в 1-й день, либо по 2,5 мг/кг ежедневно внутримышечно с 1-го по 14-й день. Цикл повторяется каждые 3—4 нед до признаков прогрессии опухолевого процесса или миелодепрессии. Ограничения суммарной дозы адриабластина остаются такими же, как указано выше.

Нередко вынужденной мерой из-за плохой переносимости адриабластина и метотрексата является ограничение химиотерапии использованием комбинации фторурацила с циклофосфаном или тиофосфамидом. Режимы и дозы при первой комбинации полностью соответствуют приведенным для больных с костными метастазами рака предстательной железы. По второй схеме тиофосфамид вводится вместо циклофосфана внутривенно с той же периодичностью и общим числом инъекций в разовой дозе 20 мг. Интервалы между циклами (всего 2—3) составляют около 1—1,5 мес.

Стратегия химиогормонотерапии больных диссеминированными формами рака молочной железы с метастазами в кости, в том числе со спинальным компрессионным синдромом, предусматривающая использование всех перечисленных методов, должна быть дифференцирована в зависимости от менструальной функции и основных прогностических факторов. При относительно медленном течении заболевания у больных с сохраненной менструальной функцией или в менопаузе до 5 лет паллиативная химиогормонотерапия проводится в следующей очередности: овариэктомия (условно), андрогены, схема ЦМФ (или ЦМФВП, ЦМ, тиофосфамид с фторурацилом, циклофосфан с фторурацилом), монохимиотерапия карминомицином, адриабластином, комбинированная химиотерапия с адриабластином. В той же группе больных, но находящихся в менопаузе более 5 лет: тамоксифен, при исчерпанном эффекте — эстрогены, прогестины в сочетании с моно- и комбинированной химиотерапией аналогично предыдущей группе. В случае отсутствия первоначального эффекта от тамоксифена — только химиотерапия (иногда на фоне прогестинов).

Больным с особенно неблагоприятным прогнозом (наличие метастазов, кроме костей, в других органах, безрецидивный период менее 2 лет, отечно-инфильтративные формы первичной опухоли, отягощенный общий статус, ранее проведенные курсы адьювантной и другой химиотерапии) в пременопаузе или постменопаузе менее 5 лет показаны в первую очередь монохимиотерапия карминомицином, адриабластином, комбинированная химиотерапия с адриабластином, схемы ЦМФ (ЦМФВП, ЦМ, комбинации фторурацила с циклофосфаном или тиофосфамидом).

Больным с тем же характером течения процесса, находящимся в постменопаузе более 5 лет, рекомендуется следующий порядок назначения гормонов и цитостатиков: тамоксифен, при исчерпанном эффекте — эстрогены, далее — прогестины в сочетании с комбинированной химиотерапией ЦМФ (ЦМФВП, ЦМ, фторурацилом с тиофосфамидом или циклофосфаном), впоследствии схемы, включающие адриабластин, или моноклимотерапия адриабластином (карминомицином). В случае отсутствия эффекта от назначения тамоксифена применение эстрогенов нецелесообразно.

Больным в пременопаузе (и особенно в менопаузе более 2 и менее 5 лет), которым по различным причинам не удается проведение паллиативной химиотерапии (ограниченные резервы кроветворения, непереносимость цитостатиков) или андрогенотерапии, показано применение тамоксифена независимо от оценки прогноза.

Так или иначе основным условием для любого из методов симптоматического и паллиативного лечения спинального синдрома является предполагаемый быстрый эффект, как например, при назначении глюкокортикоидов в больших дозах или некоторых цитостатиков по отдельности и в комбинациях. Вместе с тем ни один из других способов симптоматического и паллиативного лечения указанного синдрома не дает столь быстрой декомпрессии, как это наблюдается при лучевой терапии.

Симптоматическое или паллиативное лучевое лечение при синдроме спинальной компрессии стоит в плане первоочередных мероприятий, но только при определенных условиях. Эти условия включают прежде всего: 1) радиочувствительность первичной опухоли (перспективнее всего — злокачественной лимфомы), 2) солитарность или небольшую протяженность рентгенологически выявленного опухолевого поражения позвонков (эпидуральные изменения, подтвержденные миелографией) и 3) возможность начать облучение лучше в пределах часов и не позднее 1—2 сут с момента появления симптомов острой спинальной компрессии (параплегии, тетраплегии).

К особенностям лучевой терапии при спинальном компрессионном синдроме, методика которой описана в руководствах по медицинской радиологии, надо отнести необходимость подведения очаговой дозы не менее 3000—4000 сГр на глубину 6—8 см с задних полей при поражениях в грудном отделе позвоночника, предпочтительно крупными фракциями в начальном периоде облучения под защитой проти-воотечного действия глюкокортикоидов с захватом тел двух позвонков выше и ниже уровня блока. При поражениях в поясничном отделе используются противоположные переднезадние поля, для шейного отдела — специальные косые клиновидные поля, обеспечивающие защиту гортани.

Судя по имеющимся сводкам, одна лучевая терапия может привести к регрессии спинального компрессионного синдрома у 60% больных миеломой, 80% больных со злокачественными лимфомами, 50—65% больных с метастазами рака легкого, молочной железы и гипернефромой. При раке предстательной железы и меланоме частота лечебного эффекта едва достигает 20—25% [Gilbert R. et al., 1978].

Показания к хирургической декомпрессии с симптоматической целью при спинальном синдроме недостаточно ясны. Считается, что ламинэктомия возможна при заведомо радиорезистентных опухолях, отсутствии гистологической верификации опухоли и сдавления (перелома) позвонков [Clarysse A. et al., 1976].

Эффект ламинэктомии между тем принципиально лимитируется анатомическими особенностями распространения опухоли при спинальном компрессионном синдроме. Большинство новообразований, вызывающих сдавление мозга, возникает в теле позвонка, проникает в эпидуральное пространство и остается в передней позиции по отношению к спинному мозгу. Ламинэктомия, выполняемая из заднего доступа, не дает возможности удалить основную массу опухоли [Carabell S., Goodman R., 1982].

Ввиду ограниченных показаний одно хирургическое вмешательство в настоящее время выполняется редко (и во всяком случае не в качестве первоочередного этапа симптоматического или паллиативного лечения) и в основном комбинируется с послеоперационной лучевой терапией. О рациональности дальнейшего сужения показаний к хирургической декомпрессии с симптоматической целью свидетельствуют данные о приблизительно равных результатах комбинированного лечения (оперативное вмешательство + радиотерапия) и одной лучевой терапии [Gilbert R. et al., 1978]. Областью применения оперативного вмешательства в ближайшие сроки после развития неврологической симптоматики являются, по-видимому, компрессионные синдромы, вызванные такими резистентными к облучению опухолями, как меланома, рецидивами новообразований на месте бывшего облучения, когда повторение последнего невозможно из-за опасности лучевого повреждения спинного мозга.

Лечение геморрагического синдрома относится к наиболее важным элементам системы оказания симптоматической помощи больным с распространенными формами злокачественных опухолей. Риск возникновения геморрагического синдрома у больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях особенно высок ввиду частого опухолевого поражения слизистых оболочек, органов, участвующих в выработке коагуляционных факторов, и функциональной недостаточности органов кроветворения, возникающей в результате специфической (химио- и лучевой) терапии. Одним из самых серьезных проявлений геморрагического синдрома надо считать кровотечения: аррозионные (на месте опухоли), диффузные в результате коагулопатий (паранеопластических), связанных с первичными, опухолевыми, метастатическими и другими поражениями печени, тромбоцитопенией и изменениями функциональной активности тромбоцитов. Опасность представляют кровоизлияния в жизненно важные органы (головной мозг) на почве разрыва измененных сосудов и пропотевания крови.

В большинстве случаев геморрагический синдром (за исключением аррозионных кровотечений) наблюдается при гемобластозах на почве гипофибринемии, фибринолиза, тромбоцитопений, изменений функциональной активности тромбоцитов, разрыва инфильтрированных лейкозными клетками мелких сосудов (острые лейкозы, хронический миелолейкоз и реже хронический лимфолейкоз).

Коагулопатии как непосредственные причины геморрагий при солидных опухолях отмечаются весьма редко. Почти единственным примером в этом отношении является фибринолиз (внутрисосудистый коагуляционно-фибринолизный синдром) при диссеминированном раке предстательной железы. Этот феномен регистрируется приблизительно у 12% больных с метастазами опухоли данной локализации, протекает с гипофибриногенемией, удлинением протромбинового време-

ни, дает выраженный геморрагический синдром и купируется терапией эстрогенами по обычным схемам [Martz G., 1976]. В других случаях у больных солидными злокачественными новообразованиями системные геморрагические нарушения бывают в основном следствием гипопротромбинемии при первичных и метастатических поражениях печени, обтурационных желтухах (рак гастропанкреатодуоденальной зоны), тромбоцитопениях, осложнивших специфическое (лучевое, цитостатическое) лечение, сопровождающих опухолевые поражения селезенки, костного мозга или имеющих аутоиммунный генез (злокачественные лимфомы).

Симптоматические мероприятия при геморрагическом синдроме у больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях вытекают из оценки причин кровотечения или кровоизлияний. Хирургические методы (перевязка сосудов, электрокоагуляция) применяются в случаях аррозийных кровотечений. В зависимости от доступности кровоточащего очага, состояния больного и степени генерализации процесса они могут варьировать вплоть до оперативных вмешательств на внутренних органах. Преобладают все-таки консервативные мероприятия.

При тромбоцитопениях различного происхождения риск кровотечения возникает обычно после снижения тромбоцитов ниже $40 \cdot 10^9$ в 1 л. При снижении содержания тромбоцитов до $30 \cdot 10^9$ — $20 \cdot 10^9$ в 1 л периферической крови, чем бы оно ни было обусловлено (за исключением аутоиммунных тромбоцитопений, когда желательна назначение глюкокортикоидов в средних и больших дозах, поражений селезенки при лимфомах, требующих также глюкокортикоидной терапии или оценки целесообразности спленэктомии), возникают прямые показания к трансфузиям концентрированных тромбоцитных взвесей.

Кровоточивость или кровотечения на почве гипопротромбинемии требуют парентерального введения викасола 1-2 мл 1 % раствора внутримышечно ежедневно в течение 5—7 дней и комплекса симптоматических мероприятий по коррекции нарушений функции печени (см. главы IV и V).

При указаниях на повышенный фибринолиз (острый миелолейкоз, диссеминированный рак предстательной железы и др.) необходимы капельные внутривенные инфузии 100 мл 5% раствора аминокaproновой кислоты или (при отсутствии острого фибринолиза) назначение препарата внутрь в разовой дозе 5 г до 3 раз в день (на сладкой воде) в течение 5—10 дней.

Гипофибриногенемические кровотечения и другие проявления геморрагического синдрома при распространенных формах рака предстательной железы, легкого, острых лейкозах, злокачественных лимфомах, множественной миеломе могут быть приостановлены многократными капельными внутривенными инфузиями фибриногена (1—2 г на вливание) обычно в сочетании с аминокaproновой кислотой. Лекарственные формы содержат 1—2 г фибриногена.

В общие противогеморрагические мероприятия независимо от причины кровотечения целесообразно включать внутривенные введения аскорбиновой кислоты (до 10—15 мл 5% раствора, ежедневно), внутримышечные и внутривенные инъекции 10% раствора глюконата кальция (до 10 мл), если нет предпосылок для связанной с опухолевым процессом гиперкальциемии, прием рутин (0,02 г 3—4 раза в день); внутримышечное или внутривенное введение этамзилата (дицинон).

Гемостатическое действие при тромбоцитопении, вызванной цитостатиками, функциональной недостаточности тромбоцитов нередко оказывает серотонина адипинат в дозе 5—10 мг (на 5 мл 0,5% раствора новокаина внутримышечно до 2 раз в сутки). Внутривенные инъекции препарата у ослабленных онкологических больных способны вызвать резкие сосудистые реакции.

За исключением серотонина адипината, возможности прямой стимуляции тромбоцитопоэза у больных тромбоцитопенией, обусловленной применением ранее цитостатической терапии, крайне невелики. Тем не менее полезен комплекс стимуляторов лейко- и эритропоэза, косвенно благоприятно влияющих и на тромбоцитопоэз. К ним относятся батилол (0,02 г 2 раза в день, лейкоген (0,02 г 2 раза в день), пентоксил в таблетках с защитной оболочкой (0,2 г 4-5 раз в день), 5% р-р нуклеината натрия (по 5 мл в/м на 2% р-ре новокаина ежедневно), препараты печени – сирепар (2,0 в/м 1 раз в сутки), витогепат (1-2 мг в день внутримышечно). По-видимому, несколько повышает функциональную активность тромбоцитов и в сочетании с понижающим проницаемость и ломкость капилляров действием оказывает гемостатический эффект препарат этамзилат (дицинон) в дозах по 0,5 г (2 таблетки) до 4 раз в день внутрь. Более выраженное действие наблюдается в экстренных случаях при аррозийных геморрагиях, если препарат вводится внутривенно по 2—4 мл 12,5% раствора струйно и в дальнейшем до остановки кровотечения по 2 мл через 4—6 ч (или внутривенно капельно). Замечено стимулирующее тромбоцитопоэз влияние хорошо известного транквилизатора амизила, который по этим дополнительным показаниям дается внутрь в дозе 0,001 г один раз в сутки циклами (2—3) по 3—4 дня с недельным интервалом.

Для остановки небольших (капиллярных) кровотечений из опухолевых язв достаточно местного применения гемостатической губки, раствора тромбина, сосудосуживающих средств — нафтизина, эфедрина, галазолина (в случае геморрагий из полости носа).

Симптоматическое лечение опухолевых язв кожи и видимых слизистых оболочек может в отдельных случаях сочетаться с паллиативной локальной терапией цитостатиками, которая большей частью также не решает проблемы заживления дефекта ткани, но приводит к субъективному и объективному улучшению.

Язвы не представляют редкости при местнораспространенных формах злокачественных новообразований и наблюдаются при опухолях кожи (плоскоклеточный рак, меланобластома, ретикулосаркома), в том числе при рецидивах после хирургического и лучевого лечения, неоперабельном раке молочной железы, его рецидивах и внутрикожных метастазах, саркомах мягких тканей. Внутритрожные метастазы склонны к распаду и при других формах опухолей. Реже встречаются язвы в области регионарных и отдаленных метастазов злокачественных новообразований в лимфатические узлы. Если они возникают, то обычно носят характер свищей. Гораздо чаще обнаруживается изъязвление слизистых оболочек при первичных и рецидивных опухолях полости рта, глотки, верхних дыхательных путей, пищевода. Язвенные формы рака составляют значительную долю опухолей желудка, ободочной и прямой кишки, вульвы и влагалища, мочевого пузыря. Опухолевые язвы, как правило, имеют плотные края и дно, малоболезненны, если не осложняются инфекцией. Развитие их обычно не создает серьезной угрозы для жизни, за исключением тех случаев, когда они располагаются в непосредственной близости от крупных артериальных стволов (опухоли в области шеи, паховых, подмышечных областях). Такие распадающиеся опухоли могут привести к смертельному кровотечению из аррозированного сосуда.

Все же само наличие прогрессирующего язвенного поражения с некротическими наслоениями на коже или в области видимых слизистых оболочек, нередко с обильным, дурно пахнущим отделяемым, достаточно тягостно для больного и вынуждает к проведению лечебных, хотя бы и симптоматических мероприятий, тем более, что изъязвленная опухоль часто служит входными воротами инфекции с возможностью генерализации последней.

Следует признать, однако, что многие опухолевые язвы у больных с распространенными формами злокачественных новообразований, за исключением поражений, локализующихся на коже, в полости рта, дистальном отделе прямой кишки, в области влагалища, мало доступны для локального симптоматического воздействия.

Симптоматическая и паллиативная терапия опухолевых язв имеет следующие цели: освобождение язвенных поверхностей от некротизированных тканей с мероприятиями по предупреждению и лечению локальной инфекции; попытку эпителизации язвенных поверхностей путем локального применения цитостатических средств и стимуляторов репаративной регенерации; дезодорацию (при осложненных язвах с большой поверхностью).

Очищение опухолевых язв от некротических тканей является необходимым компонентом их симптоматического лечения, направленного на ликвидацию питательной почвы и резервуара инфекции, устраняющего препятствия к контактному применению антибактериальных цитостатических и стимулирующих репаративную регенерацию средств. Это достигается хирургическим туалетом язвы или же применением лекарственных средств, из которых в первую очередь следует упомянуть ферментные протеолитические препараты — трипсин, химотрипсин и химопсин, представляющий собой смесь двух первых ферментов. Химопсин применяется следующим образом: 25—50 мг препарата разводят в 10—50 мл 0,25% раствора новокаина. Этим раствором смачивают стерильные салфетки, которые накладывают на поверхность язвы на 8 ч и более. Возможно нанесение химопсина тонким слоем в виде присыпки, которую покрывают повязкой, смоченной в изотоническом растворе хлорида натрия или 0,25% растворе новокаина в боратном буфере (рН 8,6). Сверху накладывают влагонепроницаемую повязку, которую меняют через сутки. Рассчитывать в данном случае на полное очищение язвы от омертвевших тканей практически нельзя, поскольку источником их служит постоянный процесс некротизации дна и краев дефекта. Таким образом, назначение протеолитических ферментов целесообразно только на короткий срок для удаления основной части некротических масс.

Лучше всего удастся очистить язву механически с применением 3% раствора перекиси водорода, антисептический эффект которого весьма слаб, но дополняется (вследствие разложения каталазами тканей) интенсивным выделением кислорода в виде пены, что дает возможность удалить рыхлые омертвевшие ткани и гной, в том числе из затеков и карманов. Хорошо очищает поверхность язвы вследствие пенообразования мазь «Ируксол».

Не следует пренебрегать столь простыми мероприятиями, как присыпка на поверхность язвы сахарной пудры, издавна используемой для усиления оттока отделяемого (эффект гипертонического раствора). С той же целью используется 10% раствор хлорида натрия во влажновысыхающих повязках с защитой от мацерации окружающих тканей цинковой мазью или пастой.

Крайне низкие репаративные возможности тканей в зоне опухолевой язвы наряду с плохим кровоснабжением поддерживают процесс некроза и обуславливают большие трудности лечения. Вследствие этого основной и более или менее посильной задачей является борьба с осложнением язвы инфекцией, вызывающей тягостную субъективную и объективную симптоматику.

Плохое кровоснабжение и некроз опухоли затрудняют проникновение в нее антибактериальных препаратов. Вместе с тем гноеродная и гнилостная микрофлора, вегетирующая в опухолевой язве (стафилококки, протей, псевдомона, эшерихия), большей частью обладает высокой степенью резистентности к широко распространенным антибиотикам. При этих обстоятельствах расчет на системную антибактериальную терапию, как правило, не оправдывается, за исключением тех случаев, когда имеются признаки генерализации инфекции. Оптимальным оказывается локальное применение антибактериальных препаратов, из которых предпочтение следует отдавать антисептическим средствам, обладающим (в достаточных концентрациях) бактерицидным действием.

Преимущественное применение антисептиков при опухолевых язвах связано также с их широким спектром антибактериального действия, не столь специфичным, как у антибиотиков. Орошение поверхности язвы раствором антибиотиков затруднительно из-за их быстрой инактивации, в то время как реализация эффекта требует продолжительного контакта препарата с микрофлорой. Применение антибиотиков в наиболее употребительных лекарственных формах — мазях и линиментах, нарушает отток отделяемого из глубоких язв, характерных для опухолевых поражений, и создает условия для развития суперинфекции, поэтому предпочтительными являются примочки.

Назначение антисептиков не требует обязательного определения чувствительности к ним микрофлоры, и как правило, не ведет к контактному аллергическим дерматитам, являющимся одним из обычных осложнений длительной локальной антибиотикотерапии.

Наиболее употребительные антисептики при лечении опухолевых язв кожи — фенол (карболовая кислота), борная кислота, этакридина лактат (риванол) и фурацилин. Резистентность к ним микрофлоры, в том числе устойчивой к антибиотикам и сульфаниламидам, наблюдается крайне редко.

Несмотря на то что применение фенола считается до некоторой степени анахронизмом, его 0,5% раствор (примочки, повязки) при лечении опухолевых язв способен не только купировать инфекцию, но и оказывать отчетливое местноанестезирующее действие. В принципе допустимо использовать и более слабые растворы фенола, если иметь в виду, что этот антисептик обладает бактериостатическим действием уже в концентрации 0,2%, бактерицидным в концентрации 0,5—1% и фунгицидным, начиная с концентрации 1,3% [Harvey S., 1975]. Учитывая, что фенол легко всасывается с обнаженной поверхности язвы и даже через неповрежденную кожу, желательно избегать аппликаций препарата на обширные поверхности. В связи с этим чрезмерно длительное применение фенола (более 3—5 дней) опасно и не вызывается необходимостью, поскольку его антимикробное действие проявляется уже в течение первых минут.

Вполне удовлетворительный эффект дает использование влажновысыхающих повязок с 2% раствором борной кислоты, обладающей бактерицидным действием. К тому же борная кислота активна в отношении псевдомоны и протей, трудно поддающихся воздействию не только антибактериальных антибиотиков, но и некоторых антисептиков.

К достаточно простым мероприятиям относится орошение язв 5% раствором уксусной кислоты, которая в этой концентрации обладает несомненным бактерицидным действием, в том числе и в отношении псевдомоны. Уксусную кислоту целесообразно применять с использованием влажновысыхающих повязок при условии защиты здоровой кожи. При раздражающем действии указанного раствора уксусной кислоты ее допустимо применять в более низких концентрациях, но не ниже чем 1% раствор, что является порогом бактериостатического действия. В отличие от растворов фенола уксусная кислота, как и борная кислота и перекись водорода, в растворах выше указанных концентраций может быть использована для лечения опухолевых язв слизистой оболочки полости рта и языка (полоскания), а также язв слизистой оболочки влагалища (влагалищные души, орошения). Нужно отметить, что в последнем случае использование уксусной кислоты одновременно обеспечивает подавление трихомонадной инвазии и кандидоза влагалища.

Из препаратов, обладающих оксидирующим действием, ограниченное применение при опухолевых язвах находят растворы перманганата калия в виде примочек (0,1—0,5% водные растворы) и полосканий (0,1% раствор). Для смазывания поверхности язв используют 2—5% растворы. Следует иметь в виду, что для проявления антибактериального действия перманганата калия необходим его длительный контакт с инфицированной поверхностью, например при концентрации 1:10000 не менее чем 1 ч, что крайне трудно осуществить при лечении язв слизистых оболочек.

Для наружного применения при опухолевых язвах лучше использовать фурацилин, обладающий широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов. Бактериологическое действие его наблюдается в концентрации 0,01—0,0005%. При этом фурацилин не обладает раздражающим действием в концентрации до 0,02%, часто применяемой для примочек на опухолевые язвы. Важно, что фурацилин активен в отношении микрофлоры, устойчивой к антибиотикам и сульфаниламидам. Растворы фурацилина целесообразно использовать при обработке осложненных инфекцией опухолевых язв слизистой оболочки полости рта, языка и влагалища, а также в микроклизмах или свечах (по 0,1 г препарата на свечу) при инфицированных язвах нижнеампулярного отдела прямой кишки. Необходимо помнить, что приблизительно у 0,5—2% больных при систематическом применении фурацилина наблюдаются локальные аллергические реакции.

Только при очень поверхностных язвах можно рассчитывать на подавление инфекции антисептическими красителями: 1—3% спиртовым раствором метиленового синего, 2% спиртовым раствором бриллиантового зеленого и 1—2% водным раствором этакридина лактата. При язвах с локализацией в полости рта целесообразно применение 0,2—1% раствора генцианового фиолетового в 10% растворе спирта. Существенно, что растворы генцианового фиолетового одновременно обладают выраженной противогрибковой активностью. Это дает основание применять их при кандидозе видимых слизистых оболочек. Удовлетворительный эффект при небольших инфицированных опухолевых язвах кожи может быть получен путем смазывания их жидкостью Каstellани.

Для лечения язв, в том числе и опухолевых, традиционно применяются растворы нитрата серебра в концентрации от 2 до 10%, обладающие очень быстрым бактерицидным действием уже в концентрации 0,1%. В более низких концентрациях (0,01%) раствор нитрата серебра, а также 0,5% раствор протаргола можно использовать для инстилляций в мочевого пузыря при инфицированных опухолевых язвах. В инфицированном (до 10%) растворе нитрат серебра рекомендуется для аппликаций на афтозные язвы слизистых оболочек полости рта. Эти аппликации требуют осторожности.

Обычно указанными мероприятиями в течение 5—10 дней обеспечивается очищение опухолевых язв от инфекции. Только в случаях неэффективного лечения антисептиками и после определения чувствительности бактериальной флоры из язвы допустимо локальное применение антибиотиков главным образом в виде присыпок. При этом наиболее целесообразно использовать антибиотики из группы аминогликозидов (неомицин, мономицин, канамицин) в дозе 0,5 г на процедуру.

Допустимо назначение и других антибиотиков в виде порошка и как исключение (при отсутствии отделяемого из язвы) — мазях. При этом используют мази эритромициновую, левомицетиновую (синтомициновую), а также тетрациклиновую и окситетрациклиновую в официальных прописях. Следует иметь в виду, что антибиотики из группы тетрациклинов чаще называют контактными дерматиты. Удобно местное применение антибиотических препаратов в виде аэрозолей — оксидциклозоля (с тетрациклином и преднизолоном), оксикорт-аэрозоля. Эти аэрозоли оказывают некоторое противовоспалительное действие за счет содержания в них глюкокортикоидов. В принципе применение на опухолевые язвы мазей, содержащих только глюкокортикоидные гормональные препараты (синалар, флюцинар, фторокорт), не показано в связи с ингибирующим действием глюкокортикоидов на регенерацию тканей.

Ликвидация инфекционных осложнений язвенного процесса обычно ведет к прекращению болей. Если болевой синдром обусловлен не только инфекцией и присоединившимся воспалением, как исключение приходится пользоваться анестетиками местного действия: новокаином в виде 10—20% (!) раствора, употребляемого в примочках или в мазях той же концентрации, анестезиновой мазью 5—10% концентрации или присыпками анестезина. В виде редчайшего исключения при тяжелых болях на почве язв в полости рта допустимо их смазывание 2—5% раствором кокаина с добавлением на каждые 5 мл 3—5 капель 0,1 % раствора адреналина. С еще большей осторожностью применяют 0,25—1% раствор дикаина с адреналином только для смазывания опухолевой язвы.

Все упомянутые выше методы симптоматической терапии по существу применимы лишь при язвах, исходящих из опухолей или метастазов визуальных локализаций. Изъязвленные опухоли желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей, если это возможно, должны являться объектом системных паллиативных противоопухолевых и симптоматических воздействий. До некоторой степени исключением служат язвенные (почти всегда инфицированные) формы рака пищевода, при которых допустимо рассчитывать на определенный местный эффект антибактериальной терапии. В таких случаях целесообразно использование антибиотических препаратов широкого спектра действия (тетрациклины, аминогликозиды), внутрь в виде порошка или суспензии. Они оседают на более или менее длительное время на стенках пищевода, особенно если принимают эти препараты в положении лежа. Специальное противоболевое воздействие на подобные язвы возможно с помощью порошка анестезина в дозе до 0,5 г на прием или 1 % раствора новокаина. Противовоспалительное и

противоболевое действие оказывает питье маленькими глотками (также лучше в горизонтальном положении) настоев или отваров вяжущих средств: ромашки, коры дуба и др. и применение облепихового масла.

При условии успешной ликвидации инфекции и некроза, несмотря на весьма ограниченные возможности репарации, при небольших опухолевых язвах целесообразно применять средства, стимулирующие регенерацию тканей, но не ускоряющие опухолевый рост. К таким средствам относятся сок и линимент алоэ, сок каланхоэ, масло шиповника и облепихи, линетол, эмульсия дибунола (ионол), гель и мазь солкосерил, метилурацил в 10% мази или присыпках, мазь «Пропоцеум», содержащая прополис. Полезны аппликации масляных растворов витамина А и токоферола, мазь Вишневского и другие стимуляторы репаративных процессов, используемые в лечении инфицированных ран и язв, например, примочки с 5% раствором пантотената кальция, неразведенным эктерицидом.

Применение средств, влияющих на некроз, антибактериальных препаратов и стимуляторов регенерации обычно обеспечивает при успешном лечении дезодорацию язвы.

Специальные средства для этой цели практически отсутствуют. Однако местные аппликации готовой лекарственной формы хлорофиллипта (1% спиртовой раствор) в разведении 1:5 являются лучшим методом ликвидации неприятного запаха из опухолевой язвы, тем более, что препарат обладает и сильной противомикробной активностью.

Приходится констатировать, что при всех методах симптоматической терапии опухолевых язв можно добиться в лучшем случае стабилизации опухолевого процесса и в определенной степени предотвратить его осложнения. Только при язвах диаметром 1—2 см, обусловленных скорее нарушением трофики тканей, чем собственно опухолевой инфильтрацией, удается добиться эпителизации.

Если позволяет характер опухоли и ее чувствительность к цитостатическим средствам, иногда можно рассчитывать на симптоматический эффект локального использования цитостатиков (если системная химиотерапия была безрезультатна или невозможна). По существу имеется лишь несколько форм опухолей, когда упомянутая тактика дает выраженный лечебный эффект. К ним относятся в первую очередь язвы при рецидивах рака кожи и метастазах некоторых солидных опухолей. Ежедневные аппликации на язвенный дефект фторурацила в виде 5% мази или 1—2% раствора в полиэтиленгликоле под окклюзионной повязкой с соответствующим туалетом могут привести к эпителизации и заживлению такой язвы в течение 4—8 нед.

Хорошо известна методика применения при изъязвленных очагах плоскоклеточного рака кожи колхамина (0,5% мази). Противоопухолевый антибиотик оливомицин назначают при плоскоклеточном раке кожи в виде мази в концентрациях от 0,05% (при обширных поражениях) до 0,3%. Учитывая некоторые данные о противоопухолевом спектре действия оливомицина, применение этой мази можно рекомендовать при язвенных ретикулезных поражениях кожи. При язвах, обусловленных грибковым микозом (распространенными его формами), удовлетворительный результат наблюдается при локальном применении эмбихина примерно у 50% больных [Van Scott E., Kalmanson I., 1973]. Так же действует сарколизин, наносимый в концентрации 10 мг на 20—60 мл воды на опухоль ежедневно в течение 4—7 дней, а затем 1—3 раза в неделю до эпителизации язвы.

В настоящее время почти оставлены мало перспективные попытки внутриопухолевого введения цитостатиков. Однако надо полагать, что в некоторых случаях введение химиотерапевтического агента непосредственно в изъязвленную опухоль возможно. Так, известен эффект блеомицина, вводимого в концентрации 3—7,5 мг/мл через специальную иглу с несколькими отверстиями в рецидивные или метастатические очаги плоскоклеточного рака. Аналогичные попытки применения тиофосфамида оказались неудачными из-за усиления некроза и обострения инфекции в язве.

При опухолевых язвах различного происхождения (плоскоклеточный и базальноклеточный рак кожи и др.) обнаружен локальный эффект аппликаций 30 и 50% проспидиновой мази в дозе до 2 г ежедневно в течение 3—4 нед.

К сожалению, почти отсутствуют возможности локального применения цитостатиков при опухолевых язвах слизистых оболочек. К такому лечению с известной натяжкой можно отнести инстилляцию цитостатиков в мочевого пузырь при язвенной форме иноперабельного рака. Техника инстилляций заключается в следующем. За 10—12 ч до процедуры с целью предотвращения разбавления цитостатика мочой ограничивается прием жидкости; в мочевого пузырь вводят 30—60 мг тиофосфамида в дистиллированной воде при концентрации раствора 1 мг/мл. Больной в течение 2 ч остается в постели, меняя положение тела через каждые несколько минут. Инстилляцию выполняют 2—3 раза в неделю, всего 5—6 раз. Наилучший эффект тиофосфамида наблюдается при щелочной реакции мочи. Это в свою очередь требует молочно-растительной диеты, а иногда и приема питьевой соды (гидрокарбонат натрия). Ввиду того что тиофосфамид способен частично резорбироваться из мочевого пузыря, необходимо иметь в виду возможность общих проявлений его побочного действия. Аналогичные методы локальной химиотерапии основаны на введении циклофосфана, фторурацила и адриабластина. Последний вводится на 50—60 мл изотонического раствора хлорида натрия в дозе 30 мг 3 дня подряд с повторением цикла каждые 3 нед или 1 раз в течение этого срока по 80—90 мг. Эффект внутривезикулярного применения цис-платины (диамми-но-дихлорплатина, платидиам) нуждается в более широкой проверке.

Для предупреждения и лечения асептического цистита, осложняющего локальное применение цитостатиков, целесообразно одновременно вводить в мочевого пузырь дибунол (10 мл 10% линимента в 20—30 мл 1% раствора новокаина на 1 инстилляцию), который обладает, кроме противовоспалительного, противоязвенного, антисептического, еще и противоопухолевым действием [Барсель В. А., 1981]. Все внутривезикулярные инстилляционные цитостатические средства должны выполняться онкоурологом.

Фактически к некоторым частным проявлениям распространенного опухолевого процесса относится и лихорадка, у ряда больных требующая специальной коррекции. Однако всегда необходимо исключение первоочередной роли инфекции в каждом конкретном случае гипертермии, что специально рассматривается в главе VIII.

Лечение лихорадки может оказаться самостоятельной задачей симптоматической терапии при злокачественных новообразованиях. Суфебрилитет или характерная «раковая лихорадка» гектического типа с суточными размахами температуры в 1—2°C не является редкостью у больных с распространенным опухолевым процессом и большей частью при мета-

стазах солидных опухолей (рак желудка, молочной железы и др.) в печень, но иногда возникает как первое проявление новообразования.

В число опухолевых заболеваний сравнительно закономерно и в известной мере независимо от степени генерализации процесса, сопровождающихся лихорадкой, входят лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, острые лейкозы, гипернефроидный рак почки, рак толстой кишки (в особенности ее восходящего отдела и слепой кишки), первичный рак печени, поджелудочной железы и остеогенная саркома. Лихорадка не всегда свидетельствует о неоперабельной или некурабельной опухоли. Например, при злокачественных лимфомах и остром лейкозе гипертермия, как симптом интоксикации, регрессирует в ходе специфического лечения и только в фазе рецидива с генерализацией, не поддающегося химиогормонотерапии, становится объектом специальной коррекции.

Возникновение лихорадки в первую очередь заставляет искать в качестве ее причины всегда вероятную при гемобластозах и диссеминированных формах солидных злокачественных опухолей локальную или генерализованную инфекцию и предпринимать в случае положительных находок соответствующую этиологическую терапию (см. главу VIII). Вместе с тем приблизительно у 30—40% лихорадящих онкологических больных повышение температуры тела непосредственно обусловлено наличием опухолевого процесса.

Патогенез лихорадки при злокачественных новообразованиях не укладывается в единый механизм. Среди причин гипертермии, не связанной с бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией, называются всасывание продуцируемых опухолью пирогенных веществ (простагландины) и продуктов некроза, нарушение метаболизма (конъюгация) стероидов в печени, перифокальное (асептическое) воспаление и выработка тепла интенсивно пролиферирующими опухолевыми клетками, что имеет значение главным образом при большой массе новообразования [Ohnuma T., 1982].

Нельзя утверждать, что даже значительное повышение температуры тела вне этиологической связи с инфекцией всегда плохо переносится больными. Некоторая часть больных злокачественными новообразованиями только формально регистрируют лихорадку, не имея каких-либо связанных с ней субъективных и на первых порах объективных нарушений. Наряду с этим лихорадка при распространенном раке в конце концов достаточно четко ухудшает состояние больного не только изматывающими ознобами и профузными потами, но также прогрессирующим истощением и астенизацией вследствие больших энергетических потерь за счет повышенного катаболизма белков и поэтому безусловно, нуждается в коррекции.

Далеко не у всех больных злокачественными новообразованиями удается снизить лихорадку с помощью обычных антипиретиков — ацетилсалициловой кислоты (2—3 г/сут), парацетамола (0,2—0,4 г до 3 раз в сутки) и нежелательных по ряду обстоятельств подробно изложенных в главе VI фенацетина и амидопирин. Даже если в первый период затяжной гипертермии перечисленные средства или, что безопаснее, применение анальгина (внутрь или внутримышечно по 1—3 г/сут) способны нормализовать температуру тела, этот эффект, как правило, исчерпывается через 2—3 нед, после чего все равно приходится прибегать к назначению более действенных при раковой лихорадке препаратов — ингибиторов синтеза простагландинов — индометацина (метиндол) в дозе 0,025 г до 3 раз в день, ибупрофена (0,6—0,8 г за сутки), напросина (по 0,25 г утром и вечером) или в крайнем случае бутадiona по 0,15 г до 3 раз в день (реопирин внутрь или внутримышечно по 3—5 мл раствора из ампул один раз в день). Как можно заметить, дозы перечисленных наиболее «специфических» по отношению к лихорадке у больных злокачественными новообразованиями антипиретиков в общем соответствуют используемым в лечении болевого синдрома. Поэтому при сочетании болей и гипертермии применением перечисленных антипиретиков — анальгетиков удается достигнуть двойного эффекта. Несколько усиливает их жаропонижающее действие одновременное назначение ангистаминных препаратов (димедрол, супрастин, тавегил, фенкарол), что, впрочем, также используется в «симптоматической терапии болевого синдрома».

В упорных случаях гипертермии заведомо неинфекционного генеза у больных с метастазами солидных опухолей в печень, легкие, первичным раком печени, поджелудочной железы целесообразно с учетом возможности проявления характерных для них побочных действий назначение глюкокортикоидов в малых и средних дозах — преднизолона от 15 до 25 мг в сутки, а также метилпреднизолона, триамцинолона и дексаметазона в эквивалентных этим дозам количествах. При лихорадке у больных злокачественными лимфомами и острыми лейкозами используются в 2—3 раза большие дозы глюкокортикоидов, так как в этом случае указанные средства нельзя рассматривать как чисто симптоматические.

Глава VIII

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ДАЛЕКО ЗАШЕДШИХ СТАДИЯХ

Вторичная инфекция является одним из наиболее частых осложнений распространенного опухолевого процесса. Как отметил еще в 1936 г. Л. М. Шабат, тяжелые инфекционные осложнения были выявлены у 75% умерших онкологических больных. J. Klustersky и соавт. (1972) полагают, что инфекция служит причиной летального исхода примерно у 46% больных с неоперабельными злокачественными опухолями. J. Dilwort, G. Mandell (1975) приводят сведения о том, что инфекционные процессы служат причиной смерти у 60% больных лейкозами, у 65% больных злокачественными лимфомами (включая лимфогранулематоз) и у 40% солидными опухолями в неоперабельных стадиях. По материалам Г. И. Гриненко (1975), более половины осложнений, от которых погибали леченые онкологические больные, имели инфекционный характер.

Опыт показывает, что инфекция является закономерной причиной смерти онкологических больных с распространенным опухолевым процессом, если они не умирают от острых, катастрофически протекающих осложнений, таких, как тромбоз эмболия легочной артерии, кровотечения и др.

Развитию инфекции способствует множество общих и частных факторов, причем важнейшим из них, по-видимому, оказывается системное воздействие опухоли на организм, вызывающее снижение иммунитета [Дильман В. М., 1974; Шапот В. С., 1975; Кавецкий Р. Е., 1977].

К общим факторам, предрасполагающим к развитию инфекционных процессов у онкологических больных, можно отнести преимущественно пожилой возраст, сопутствующие, часто наблюдающиеся нарушения углеводного (сахарный диабет) и липидного (ожирение) обмена, гипопроотеинемия, диспротеинемия, анемию, гиповитаминоз.

Хотя онкологи вопросы иммунитета рассматривают преимущественно в плане противоопухолевой защиты организма, не подлежит никакому сомнению, что такие факторы, как повышение уровня глюкокортикоидов в крови онкологических больных, снижение количества и нарушение функциональных свойств лимфоцитов и другие процессы, связанные с проявлением действия опухоли на организм, способствуют снижению резистентности к инфекции. Между противоопухолевой и противоинойфекционной резистентностью существует достаточно тесная связь, чем в значительной мере может быть объяснена у онкологических больных не только высокая частота, но также тяжесть течения и склонность к генерализации инфекционных процессов.

В. С. Шапот (1975), обобщая данные о роли инфекции в судьбе онкологических больных, высказывает мысль о том, что обычное врачебное заключение «смерть наступила от основного заболевания» (имеется в виду опухоль) противоречит взгляду на системное действие злокачественного новообразования. В подобных случаях смерть от инфекционного осложнения, с его точки зрения, следует рассматривать именно как проявление основного заболевания.

Указанные общие механизмы еще не вполне объясняют ту легкость, с которой инфекционные процессы развиваются у онкологических больных, особенно при распространенных формах опухолей. Истощение, кахексия, ведущие к выраженной анергии, не только повышают восприимчивость к инфекции, но и способствуют вялому и упорному течению инфекционного процесса, имеющему тенденцию к генерализации.

Нарушение целостности кожи и слизистых оболочек («первой линии защиты» организма от инфекции) в результате опухолевой инвазии, трофических нарушений (пролежней) у ослабленных больных ведет не только к развитию очаговой инфекции, но и к внедрению ее в ткани и последующей бактериемии, чему способствует нарушение функциональных свойств регионарных лимфатических узлов («второй барьер»), как пораженных метастатическим процессом, так и интактных. Бактериологические исследования при раке легкого, проведенные В. А. Кочетковой (1970), в частности, показали, что внутригрудные лимфатические узлы инфицированы почти у 2/3 больных.

Для внедрения инфекции через кожу и слизистые оболочки может иметь значение их повреждение, обусловленное противоопухолевым лечением: инфицирование лучевых язв кожи, прямой кишки, мочевого пузыря, а также язвенные поражения слизистых оболочек, связанные с побочными действиями противоопухолевой химиотерапии. К таким процессам можно отнести язвенный стоматит вследствие применения метотрексата, некротические изменения слизистой оболочки кишечника при терапии фторурацилом и особенно явления некротической энтеропатии на фоне агранулоцитоза, вызванного цитостатическими агентами, что почти неизбежно приводит к развитию сепсиса. Большинство препаратов, предназначенных для химиотерапии злокачественных новообразований, как известно, обладает миелотоксическим действием. В результате угнетения лейкопоэза при лейкопении и главным образом при агранулоцитозе риск развития инфекции значительно возрастает. Так, предполагается, что при снижении количества лейкоцитов до $1,5 \cdot 10^9$ в 1 л крови возможность развития инфекции возрастает вдвое. Многие цитостатические препараты обладают также и иммунодепрессивными свойствами. Это повышает вероятность развития и генерализации инфекционного процесса у больных, подвергавшихся химиотерапии. Таким же образом влияет лучевая терапия, которая также способна привести к угнетению гемопоэтической функции костного мозга. Глюкокортикоидные гормональные препараты, используемые в качестве средств паллиативной противоопухолевой или симптоматической терапии, обладают доказанным иммунодепрессивным действием.

Огромную роль в развитии инфекции играет опухолевая обструкция полых органов. Распадающаяся опухоль сама по себе служит благоприятным фоном для развития очаговой инфекции. Затруднение оттока патологических секретов, способствующего в значительной степени элиминации инфекции из организма, приводит к таким процессам, как пневмония в ателектазированном легком (или доле легкого), инфицированному гидронефрозу, пиометре и подобным поражениям воспалительного или гнойного характера. Очень серьезными инфекционными осложнениями опухолевого роста являются последствия перфорации первично инфицированных полых органов — перитонит, медиастинит, гнойные процессы в полости малого таза.

К инфицированию ослабленных онкологических больных с тяжелыми осложнениями могут привести некоторые врачебные манипуляции, результатом которых является невольное внесение инфекции в полости и ткани. В этом отношении следует указать на роль частых катетеризаций мочевого пузыря с развитием цистита и восходящего пиелонефрита, постинъекционные гнойники в подкожной жировой клетчатке и в мышцах, особенно после инъекций масляных растворов лекарственных средств (камфора, половые гормоны и др.). Входными воротами инфекции с высокой вероятностью генерализации ее может быть постоянный катетер в подключичной вене, широко применяемый для интенсивной терапии и парентерального питания, трахеостома с нахождением в ней трахеотомической трубки, катетер мочевого пузыря, введенный на длительный срок при опухолевой обструкции уретры, ссадины на коже, нередко расчесы при зуде.

Как следствие ранее проведенного оперативного вмешательства у больных с последующей генерализацией опухолевого процесса могут возникать гнойники в грудной (эмпиема плевры, ограниченный медиастинит) и брюшной полости (поддиафрагмальные и межкишечные абсцессы). Не исключаются и другие локализации абсцессов.

Непосредственно угрожает жизни больного интеркуррентная респираторная инфекция — вирусная, вирусно-бактериальная, бактериальная (вызываемые терминальные пневмонии). Достаточно распространена госпитальная инфекция у стационарных онкологических больных: нагноение ран, пневмония, сепсис, а также вирусные заболевания — опоясывающий лишай, инфекционный гепатит, в том числе сывороточный. Определенную роль играют грибковые

поражения слизистых оболочек, преимущественно вызываемые дрожжеподобными грибами рода *Candida*, значительно реже — плесневыми грибами (аспергиллы, пе-нициллы) и в качестве казуистики возбудителями глубоких микозов (криптококк). Последние несколько более распространены в гематологической клинике, поскольку при лейкозах инфекция имеет специфические черты, обусловленные особенно глубоким угнетением иммунитета.

Диагностика инфекционных осложнений у онкологических больных нередко бывает очень сложной и соответственно запоздалой. Это объясняется тем, что вследствие пониженной реактивности общие проявления инфекции — лихорадка, озноб, потливость и локальные признаки воспалительного процесса, могут быть выражены нерезко или совсем отсутствовать. В то же время сам опухолевый процесс иногда стимулирует указанные признаки активизации инфекции, в том числе и изменения лабораторных тестов. Например, повышение количества лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы, повышение СОЭ, изменения в протеинограмме, появление С-реактивного белка, повышение уровня сиаловых кислот и др., что приводит к гипердиагностике инфекции и, следовательно, к нерациональной терапии.

Прежде чем отнести за счет «распада опухоли» повышение температуры тела при исключении пневмонии, инфекции мочевых путей, обострения сопутствующей хронической очаговой инфекции (тонзиллит, гайморит и другие очаги в ЛОР-органах и полости рта, хронический холецистит и др.), требуется тщательный осмотр для выявления постинъекционных абсцессов и начинающихся флегмон, инфицированных пролежней, обострения тромбоза и других гнойно-воспалительных процессов.

Наиболее трудны в диагностическом плане септические процессы, особенно протекающие на фоне ареактивности организма. Как правило, септическая инфекция у онкологических больных является следствием местного гнойного процесса. Однако при внутренних локализациях опухолей, в частности в пределах желудочно-кишечного тракта, выявление этого процесса может представить большие трудности. На мысль о септическом состоянии наводит упорная лихорадка, чаще неправильного типа в сочетании с нарастанием интоксикации, если эти явления протекают без явных признаков прогрессирования опухолевых очагов. Большую помощь в подобных случаях оказывает повторное бактериологическое исследование крови. Вследствие указанных выше общих причин септикопиемия с образованием в различных органах гнояников также не всегда распознается своевременно.

Проявления кандидоза слизистых оболочек определяются достаточно легко по характерному виду налетов. Помощь в диагностике оказывает микроскопическое исследование нативного материала (обнаружение почкующихся дрожжевых клеток или псевдомонии), посев на среду Сабуро или сусло-агар, причем важна количественная оценка числа колоний дрожжеподобных грибов и ее динамика. Острые вирусные, в том числе респираторные инфекции (включая гриппозную), вряд ли носят какие-либо специфические черты, но в любом случае нуждаются в дифференциации от пневмонии, нередко осложняющей их течение.

Опоясывающий лишай, протекающий у больных злокачественными опухолями и в первую очередь злокачественными лимфомами (лимфогранулематоз) исключительно тяжело и в распространенной форме, до появления кожных высыпаний в начальной стадии требует дифференциации от межреберной невралгии и других процессов, вызывающих болевые синдромы «корешкового» характера. В дальнейшем при высыпании по ходу нервов характерных пузырьков, нередко изъязвляющихся и способных вызвать обширные некрозы пораженных участков кожи, диагностика опоясывающего лишая не составляет каких-либо трудностей.

Инфекционные (вирусные) гепатиты нередки у больных с распространенным опухолевым процессом, тем более у находившихся ранее в стационаре и подвергавшихся парентеральной терапии противоопухолевыми и симптоматическими средствами. В дифференциации этого заболевания от метастатических поражений печени и механической желтухи значительную помощь может оказать исследование аминотрансфераз, уровень которых резко повышается при паренхиматозном гепатите и остается в норме или же умеренно повышается при опухолях печени и желчевыводящих путей; при сывороточном гепатите выявляется австралийский антиген.

Для диагностики инфекционного процесса и выбора рациональной лечебной тактики большую роль играет целенаправленное бактериологическое исследование и правильная трактовка его результатов.

Вопрос о специфике возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных нельзя считать окончательно решенным. Большинство зарубежных авторов [Klastersky J. et al., 1972; Bodey G., Rodrigues J., 1973; Klastersky J., Staque M., 1973; Klastersky J. et al., 1973; Schimp H. et al., 1973; Dilword J. et al., 1975] отмечают преобладающую роль в возникновении инфекционных процессов у онкологических больных представителей кишечной микрофлоры; преимущественно грамотрицательных палочек (*Ps. aeruginosa*, *E. coli*, протей и, в меньшей степени, энтерококк), которым уделяется особое внимание как возбудителям пневмоний и септических процессов. Однако по сведениям, представленным H. Schimp и соавт. (1973), G. Bodey, J. Rodrigues (1973), A. Leyine (1975), можно сделать вывод о том, что тяжелые поражения, вызываемые *Ps. aeruginosa*, в значительной степени должны расцениваться как проявления госпитальной инфекции. О подобных вспышках госпитальной инфекции в условиях общехирургической клиники сообщают В. Д. Беляков и соавт. (1976). Как показывает опыт Института онкологии им. Н. Н. Петрова, гнойные и септические процессы, вызванные *Ps. aeruginosa*, могут периодически наблюдаться в условиях онкологического стационара, но это достаточно редкое явление (не более 1—2 случаев в год).

Несколько чаще причиной нагноения ран является протей. Однако преобладающими представителями микрофлоры, вызывающей тяжелые гнойно-септические осложнения и пневмонии у больных с генерализацией опухоли, оказываются стафилококки и *E. coli*. Исследования В. А. Кочетковой (1970), А. З. Смолянской (1971), Г. И. Гриненко (1975) убедительно показали, что у онкологических больных выделяются в первую очередь стафилококки в виде монокультур и в ассоциациях. Реже удается выделить *E. coli* и других представителей кишечной аутофлоры. В качестве иллюстрации целесообразно привести данные А. З. Смолянской (1971) о видовом составе микрофлоры, полученной из инфекционных очагов у онкологических больных.

Судя по приведенным данным, почти половину выделенных от больных штаммов составили стафилококки, как в чистой культуре, так и в сочетаниях с другими микроорганизмами, а *E. coli* — примерно 1/3 всех обнаруженных возбудителей. Штаммы псевдомонии составили всего 4,2% от общего количества.

Характер возбудителя во многом зависит от локализации гнойно-воспалительного процесса. При пневмониях в ткани легких трупов погибших больных достаточно часто обнаруживается стафилококк, иногда в ассоциации с *E. coli*. Нередко из легких в подобных ситуациях высевается *E. coli* в чистой культуре. При перитоните, как правило, выделяется монокультура *E. coli* и гораздо реже ее ассоциация со стафилококком или иными возбудителями.

Факт выделения белого стафилококка из крови, мочи, гноя не только в ассоциациях с другими возбудителями, но и в виде монокультуры вынуждает признать его этиологическую роль в инфекционных осложнениях у онкологических больных. Причиной этого, безусловно, является снижение у больных, особенно с распространенным опухолевым процессом, иммунореактивности. Той же причиной, по-видимому, можно объяснить нередкое обнаружение в качестве возбудителя *E. coli*.

В последнем случае существенную роль играют явления дисбактериоза. При использовании антибиотиков узкого спектра действия: пенициллина, макролидов (эритромицин, олеандомицин), линкомицина, очевидно, грамположительные кокковые микроорганизмы замещаются грамотрицательными бактериями, основным резервуаром которых является кишечник. Таким образом, происходит изменение микробного пейзажа. Активному размножению грамотрицательных бактерий и усилению их патогенных свойств (в частности, появлению способности к гемолизу у *E. coli*) способствуют лечебные противоопухолевые воздействия — лучевая терапия [Клемпарская Н. Н., Шальнева Г. А., 1966] и применение цитостатических препаратов [Смолянская А. З., 1971]. Одновременно с этим начинает выделяться значительно большее количество штаммов стафилококков с патогенными свойствами.

Одной видовой идентификации выделенного возбудителя для выбора рационального лечения инфекционных осложнений у онкологических больных явно недостаточно. Необходимым условием является также оценка чувствительности возбудителя к противомикробным агентам. Микрофлора, выделенная из патологических очагов у онкологических больных, обладает определенными особенностями, которые нельзя не учитывать, планируя тактику антибактериальной терапии. Большое количество штаммов микроорганизмов обладает множественной лекарственной устойчивостью, что прежде всего характерно для золотистого (патогенного) стафилококка, но нередко и для белого стафилококка. По данным Г. И. Гриненко (1975), 92% штаммов золотистого стафилококка, 87% штаммов белого стафилококка проявили устойчивость к двум и более антибиотикам (в первую очередь к пенициллину и стрептомицину), причем около 5% штаммов золотистого стафилококка были устойчивы к 5—6 препаратам и более. Пенициллиназу продуцировали (т. е. были резистентными к пенициллину) 95% штаммов золотистого стафилококка и 65% белого стафилококка.

Причины антибиотикорезистентности стафилококков, выделяемых из патологических материалов у онкологических больных, достаточно сложны. Среди них не последнюю роль играет применение противоопухолевых цитостатических средств, способных влиять на генетический аппарат бактерий, что в условиях онкологических стационаров способно привести к появлению «госпитальных» штаммов резистентных стафилококков. Все эти обстоятельства предъявляют особые требования к клинической лаборатории при исследовании материала из очагов инфекции у онкологических больных и к клиницистам при выборе рациональной тактики терапии антибиотиками.

Определение антибиотикограммы занимает обычно несколько суток. В клинической же практике нередко ситуация, когда необходимо назначение антибиотиков еще до выделения возбудителя или же выделение последнего по той или иной причине невозможно. В таких случаях для правильного назначения антибиотиков необходимо иметь представления не только о возможном этиологическом факторе воспалительного или гнойно-септического процесса, но и о свойствах современных антибиотиков [Навашин С. М., Фомина И. П., 1982].

Полиэтиологичность инфекционных осложнений у онкологических больных, особенно с распространенным опухолевым процессом, преобладание у них в качестве возбудителя грамотрицательной флоры, предшествующая неэффективная антибиотикотерапия, которая способствовала развитию дисбактериоза, позволяет при этих осложнениях, выбирая противобактериальный агент, предпочитать антибиотики широкого спектра действия: полусинтетические пенициллины (ампициллин, ампиокс), левомецетин, в том числе его растворимые лекарственные формы для парентерального введения (без особых опасений по поводу его преувеличиваемого лейкопенического действия), препараты группы цефалоспоринов, аминогликозиды (канамицин, гентамицин и др.). Тетрациклины, как антибиотики, наиболее способствующие развитию дисбактериоза (в частности кандидамикоза) и гиповитаминоза, менее желательны. При выборе тех или иных антибактериальных средств следует учитывать общее состояние больного и, в частности, трезво оценивать целесообразность их назначения больным с явно «терминальной» инфекцией. С другой стороны, в ситуациях, когда при общем удовлетворительном состоянии больного имеет место интеркуррентная микробная инфекция, целенаправленная антибактериальная терапия представляется необходимой, причем надо учитывать, что в ряде случаев не менее эффективными, чем антибиотики, являются комбинированные препараты сульфаниламидов с триметапри-мом (типа бисептола или бактрима).

Даже при использовании самых широких возможностей клинической и бактериологической диагностики у определенной части лихорадящих больных злокачественными новообразованиями не удается локализовать и идентифицировать очаг инфекции. Так как поиски ее занимают в оптимальных условиях несколько дней, необходимо считать оправданным при существенных подозрениях относительно инфекционного характера лихорадки прибегать к тактике «эмпирического» назначения комбинации антибиотиков, действующей на особенно часто встречающиеся виды возбудителей. К оптимальным комбинациям подобного рода относят, как было упомянуто ранее, сочетание одного из цефалоспоринов с полусинтетическими пенициллинами и каким-либо аминогликозидом (иногда с добавлением сульфаниламидов, обладающих широким спектром антибактериального действия, лучше всего — бисептола).

Упомянутую тактику приходится вынужденно использовать в ситуации, сопряженной с наибольшим риском инфекции — при паллиативной химиотерапии больных распространенными формами злокачественных новообразований, осложнившейся агранулоцитозом и лихорадкой. «Набор» антибиотиков для такой с формальной точки зрения нецеленаправленной (а на самом деле разнонаправленной) и обязательно парентеральной терапии состоит из гентамицина и канамицина, цефалоридина (цепорин), оксациллина, ампициллина и карбенициллина в высоких дозах и режимах, известных из инструкций.

Обоснованным представляется начало терапии именно с комбинации антибиотиков — обычно цефопина (40— 60 мг/кг в сутки) и карбенициллина (по 2 г до 4 раз или по 5,0 г 3—4 раза в сутки). Эффективны и некоторые другие двухкомпонентные комбинации антибиотиков: 1) цефалоридина (2 г/сут) с ампициллином (1—2 г/сут), оксациллином (3—4 г/сут) или метициллином (6—8 г/сут) и 2) гентамицина (0,8 мг/кг 3 раза в сутки) с карбенициллином (по 5,0 г 3 раза в день) или ампициллином — по 1—2 г 3 раза в день. Другие аспекты комплексной терапии инфекции при агранулоцитозе и лечения самого этого состояния подробно описаны ранее в последней монографии об осложнениях химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей [Гершанович М. Л., 1982].

Достаточно распространенной ошибкой в антибактериальной терапии онкологических больных является назначение антибиотиков в существенно заниженных дозах.

При выборе антибиотика, особенно у ослабленных больных с распространенным опухолевым процессом, важно учитывать не только антибактериальный спектр препарата, но и противопоказания для его применения.

Больным с тяжелыми нарушениями функций печени противопоказано назначение высоких доз тетрациклинов, ампициллина, стрептомицина, канамицина, эритромицина, олеандомицина, линкомицина, рифампицина, рифамицина. При недостаточности выделительной функции почек резко возрастает токсичность аминогликозидов (обладающих, кроме того, нефротоксическим действием), стрептомицина, линкомицина.

Антибиотики — антибактериальные и антигрибковые, не оказывают стимулирующего действия на рост опухоли. Однако как фармакологические агенты они не безразличны для организма. Бессистемное применение их может привести к явлениям интоксикации, сенсibilизации, нарушению витаминного баланса, повышению устойчивости возбудителей, усилению дисбактериоза. В связи с этим антибиотики онкологическим больным следует назначать по строгим показаниям.

Лечение локальной инфекции, осложняющей изъязвляющие опухоли, изложено в главе VII. Необходимо иметь в виду все же, что в ряде случаев существует прямая угроза генерализации инфекции с развитием сепсиса. Это особенно часто наблюдается при наличии, язвенно-некротических инфицированных опухолей, не доступных локальному воздействию (обычно при опухолевых поражениях желудочно-кишечного тракта). Таким больным показана госпитализация. В условиях стационара проводится активная и целенаправленная терапия антибиотиками в сочетании с общеукрепляющим лечением (массивные дозы витаминов, при соответствующих показаниях переливания крови, кровезаменителей, гамма-глобулин). При перитоните, вызванном прободением органов желудочно-кишечного тракта, пораженных опухолью, антибиотикотерапия, проводимая без необходимых хирургических мероприятий (лапаротомия, дренирование брюшной полости), не может дать результата.

Нет никаких оснований при тяжелой инфекции у онкологических больных отказываться от использования вместе с антибиотиками и других известных антибактериальных средств с общим действием, так как применение их в онкологической клинике в принципе не отличается от прочих показаний. Едва ли есть необходимость оговаривать этот вопрос специально, тем более что антибиотики играют в лечении рассматриваемой патологии большую роль.

Терапия антибиотиками септических процессов у онкологических больных, даже с распространенными формами опухолей, проводится по тем же схемам, что и в общехирургической клинике. Основным ее принципом является раннее начало лечения и длительное применение антибиотиков преимущественно бактерицидного типа действия (пенициллины, аминогликозиды, цефопин и др.). Выбор антибиотика при отсутствии антибиотикограммы должен быть основан на общих представлениях о чувствительности возбудителя (табл. 13).

В отношении наиболее тяжелых инфекционных осложнений целесообразно конкретизировать некоторые рекомендации. При перитонитах самым эффективным препаратом следует считать ампициллин, назначаемый в максимальных дозах парентерально (внутривенно и в брюшную полость). Если назначение ампициллина невозможно, в комплекс средств лечения перитонита в первую очередь должны быть включены аминогликозиды — мономицин, канамицин, или гентамицин (также в максимальных дозах). Целесообразно назначение высоких доз тетрациклинов, предназначенных для парентерального введения (морфоциклин по 0,3 г 2 раза в сутки внутривенно), и сочетание аминогликозидов с тетрациклинами. Такая же лечебная тактика рекомендуется при гнойном медиастините, осложняющем новообразования пищевода.

Из осложнений ранее проведенного хирургического лечения, требующих антибактериальной терапии, следует упомянуть хроническую эмпиему плевры, не столь редко развивающуюся после операций на легких. Антибиотики при эмпиеме плевры должны применяться обязательно с учетом чувствительности возбудителя. Системное парентеральное или внутреннее применение антибиотиков должно дополняться внутриплевральным введением.

Из интеркуррентных инфекций особую опасность для онкологических больных представляют пневмонии, достаточно часто являющиеся непосредственной причиной смерти при генерализации опухолевого процесса.

Учитывая, что пневмонии могут вызываться не только пневмококком или стафилококком, но и *E. coli*, а также микоплазмами и возбудителями орнитоза, наиболее целесообразно в таких случаях применение антибиотиков группы тетрациклина: метациклина или доксициклина. Хороший эффект часто дает назначение ампициллина. При уточнении этиологического фактора проводят целенаправленную антибиотикотерапию.

Таблица 13.

Общие рекомендации для выбора антибиотиков при генерализованной или тяжелой очаговой инфекции у онкологических больных

Антибиотик	Возбудитель						
	пневмококк, стрептококк	стафилококк, чувствительный к	стафилококк, устойчивый к пенициллину	<i>E. coli</i>	протей	<i>Ps. aeruginosa</i>	тяжелая инфекция; возбудитель не выявлен

		пеницил- лину					
Пенициллин (П)	++	+++	—	—	+	-	++ (+А)
Метициллин (МЦ)	—	—	—	—	—	-	+++ (+АП)
Оксациллин (ОЦ)	—	—	+++	—	—	-	+++ (+АП)
Ампициллин (АП)	—	—	—	+++	++	+	+++ (+МЦ или ОЦ)
Карбенициллин	—	—	—	++	++	+++	-
Линкомицин	++	++	+++	—	—	-	+++ (+А)
Стрептомицин (С)	—	—	—	++	—	—	—
Аминогликозиды (А)			+++	+++	+++	+++ (особенно ген- тамицин)	+++ (+П) или (+ОЦ, МЦ)
Макролиды (М)	++	++	++	—	+	—	++ (+Т)
Тетрациклины (Т)	+	+	+	+	+	—	+Н-+ (+М)
Левомецетин	+	+	+	++	+	—	—
Цепорин (Ц)	++	—	+++	+++	++	—	+++

Примечание: три знака плюса (+ + +) — антибиотик выбора («первого ряда»); два знака плюса (+ +) — назначают при невозможности применения антибиотика «первого ряда»; знак плюс (+) — применение допустимо; знак минус (—) — применение нецелесообразно.

Антибиотикотерапию пневмоний желательнее сочетать с применением сульфаниламидов (этазол 3—4 г/сут, сульфа-диметоксин и другие, обладающие пролонгированным действием). Особенно следует подчеркнуть высокую эффективность комбинированных сульфаниламидных препаратов типа бисептола.

Серьезную угрозу для онкологических больных могут представить острые респираторные и другие заболевания, вызываемые вирусами. Ввиду того что течение ОРЗ легко осложняется пневмонией, преимущественно стафилококковой, при появлении признаков гриппа или респираторного заболевания больному с распространенным опухолевым процессом в отличие от общих установок по лечению неосложненных форм этих заболеваний показано профилактическое применение антибиотиков (эритромицин, олеандомицин, оксациллин) и сульфаниламидных препаратов.

Инфекционный (сывороточный) гепатит после тщательной дифференциальной диагностики с токсическим поражением печени (в результате цитостатической терапии), метастазами в печень и обтурационной желтухой лечат в специализированных стационарах без каких-либо особенностей (за исключением противопоказаний к введению больших доз витамина В₁₂ и осторожного назначения глюкокортикоидов).

Не следует преуменьшать трудности лечения распространенных форм опоясывающего лишая у больных злокачественными новообразованиями. Используя между тем комплексные схемы лекарственной терапии, как показывает опыт Института онкологии, можно добиться быстрого прохождения различных этапов заболевания: болевого (до высыпаний), периода кожных высыпаний, их обратного развития и эпителизации кожных покровов.

Принципиально схема комплексного лечения опоясывающего лишая предусматривает противовирусные (местные и общие воздействия), локальные и общие обезболивающие мероприятия, профилактику суперинфекции, стимуляцию иммунных реакций и репаративной регенерации образующихся дефектов кожи (эпителиит, язвы).

В первом периоде развития опоясывающего лишая возможны лишь общие аналгетики, широкий выбор которых зависит от интенсивности болей и представлен в главе VI. При температурной реакции и локальных признаках распространенного опоясывающего лишая рекомендуется внутривенное введение цитарабина (цитозар, алексан), который, будучи цитостатиком, эффективным в лечении ряда гемобластозов, одновременно воздействует на вирус герпеса. Препарат вводят внутривенно капельно или медленно струйно, в дозе 50—100 мг на 5% растворе глюкозы (50—100 мл или несколько большее количество) один раз в сутки в течение 4—5 дней подряд со всеми мерами предосторожности (наблюдение за лейкоцитопенией и др.). У больных с лейкопеническим фоном вследствие предыдущей цитостатической терапии желательнее снижение дозы на 20—25%.

Препаратом с общим противовирусным действием, эффективным при опоясывающем лишае, является недавно разрешенный к применению в практике бонафтон (по 0,1 г в таблетках 2—5 раз в день в течение 15—20 дней). За рубежом большую популярность в качестве средства лечения опоясывающего лишая начал завоевывать активный в отношении многих вирусов препарат зовиракс или ацикловир (производное гуанина, блокирующее ДНК — полимеразы герпесных вирусов), вводимый в дозе 50 мг/кг массы тела в день внутрь или в растворах внутривенно. По механизму действия этот препарат близок к цитозинарабинозиду. В целях повышения пассивного неспецифического иммунитета вводится нормальный человеческий (противокоревой гамма-глобулин) иммуноглобулин в разовой дозе 0,15—0,2 мг/кг внутримышечно (2—3 раза с интервалами в 48 ч).

В период высыпаний на не вскрывшиеся везикулы в качестве попыток локального воздействия на вирусную инфекцию наносят вируцидные мази: 1—2% оксолиновую (2—3 раза в день); 2—5% теброфеновую (несколько раз в день). Местно могут быть применены тампоны, смоченные раствором человеческого лейкоцитарного интерферона в разведении, применяемом для закапывания в носовые ходы при профилактике гриппа и вирусных респираторных заболеваний. Эти же аппликации допустимо повторять при вскрывшихся элементах. При этом их следует предварительно обработать одним из

спиртовых растворов антисептиков — красителей (лучше всего краской Кастеллани), которые, кроме того, подсушивают мокнущие поверхности.

Аналгезию, если необходимо, дополняют нанесением на поверхность мокнущего эпидермита 10% анестезиновой или 10—20% новокаиновой мази. Выраженный противовоспалительный эффект за счет локального противовоспалительного действия дают ранние аппликации 10% метилурациловой мази, одновременно резко ускоряющей эпителизацию дефектов кожи. Мази с глюкокортикоидами для локального применения (синалар, флуцинар, фторокорт), как правило, не дают существенного обезболивания и задерживают регенерацию.

Замечено, что благоприятное влияние на течение опоясывающего лишая оказывает стимуляция путем аутогемотерапии (2—5 мл аутокрови внутримышечно один раз в сутки или через день — до пяти раз).

Порой после ликвидации всех острых явлений опоясывающего лишая и на фоне обычно остающейся пигментации, депигментации и субатрофии кожи на длительное время (месяцы и даже годы) сохраняются зуд, парестезии и болевой синдром. Боли носят крайне упорный характер и трудно поддаются лечению разными средствами. Снять или уменьшить субъективные ощущения лучше всего можно ежедневными примочками на 25—30 мин димексида (ДМСО, диметилсульфоксид), который вначале применяется в концентрации, примерно равной 50% (из 90% продажного жидкого препарата при разведении водой) и далее в случае отсутствия раздражения кожи с постепенным ее повышением до 60—70% (см. также раздел лечения лучевых фиброзов кожи и подкожной клетчатки в главе IX).

Дополнение к обычно назначенным анальгетикам amitриптилина (25—150 мг/сут внутрь) или препарата леводопа по 0,1—0,25 г 3 раза в день, по-видимому, способствует уменьшению болей при постгерпесном и наблюдающемся в период развернутой картины *Herpes zoster* тяжелом болевом синдроме [Levy M., 1982].

Гораздо реже, чем опоясывающий лишай, у больных злокачественными новообразованиями после паллиативной химиотерапии встречается *Herpes simplex* с высыпаниями преимущественно в области красной каймы губ, на крыльях носа, гениталий. Этот вид вирусной инфекции не сопровождается столь выраженной симптоматикой, как опоясывающий лишай. Однако при необходимости могут быть использованы идентичные методы локального и общего лечения, что и у больных с *Herpes zoster*, но, как правило, в сокращенном варианте. Высыпания в отличие от наблюдающихся у больных с опоясывающим лишаем иногда регрессируют от примочек с 0,1% раствором керецида (идоксиуридин), применяемого в офтальмологической практике при вирусных кератитах, и прижигания 60—70% этиловым спиртом (не на слизистых оболочках!). На вскрывшиеся пузырьки и мокнущие элементы, которые изредка инфицируются, можно применять аппликации тех же антисептических и стимулирующих заживление средств, что и при язвенных стоматитах.

Кандидозная инфекция проявляется, как правило, поражением слизистых оболочек полости рта, женских половых органов. Значительно реже встречаются органные проявления кандидоза (кандидоз пищевода, кишечника, легких) и еще реже — генерализованные формы кандидоза (кандида-сепсис). Клиническая картина кандидозных поражений у онкологических больных принципиально не отличается от проявлений инфекции дрожжеподобными грибами у больных, страдающих неопухольевыми заболеваниями [Кашкин П. Н., 1958; Ариевич А. М., Степанищева З. Г., 1965].

При выявлении кандидозного поражения слизистой оболочки полости рта необходима ранняя целенаправленная терапия этого поражения, поскольку, как указывают А. М. Ариевич и З. Г. Степанищева (1965), именно молочница полости рта может оказаться исходным заболеванием, из которого в дальнейшем иногда развивается кандидоз пищевода, бронхов и легких и другие формы висцерального кандидоза, а иногда и кандидасепсис.

В лечении кандидоза, в том числе протекающего с поражением слизистых оболочек, ведущая роль отводится противогрибковым антибиотикам: нистатину и леворину. Их преимущество заключается в проявлении не только местного, но и общего действия, которое может быть достаточно выраженным, несмотря на весьма низкую всасываемость препаратов из желудочно-кишечного тракта.

При тяжелых распространенных формах молочницы полости рта рекомендуют разжевывать таблетки нистатина, длительно держать порошок во рту и затем проглатывать его. Доза нистатина должна составлять не менее 1 000 000 ЕД/сут с разделением на 4—5 приемов. Для леворина создана специальная лекарственная форма: защитные таблетки, содержащие до 500 000 ЕД антибиотика, которые рассасываются в течение 10—15 мин. Эти таблетки назначаются также до 4 раз в день.

При более легких формах кандидоза слизистых оболочек не потеряли своего значения и такие локально применяемые препараты с выраженной противогрибковой и противобактериальной активностью, как 1% водный или спиртовой раствор генцианового фиолетового и метиленового фиолетового. Несколько слабее действует метиленовый синий и еще слабее бриллиантовый зеленый, употребляемые в 1% растворе. Длительное применение этих анилиновых красок для смазываний способно вызвать раздражение слизистых оболочек и кожи, в связи с чем одним препаратом не следует пользоваться более 7 дней. Хороший эффект дает раствор Люголя, разведенный дистиллированной водой в 2—3 раза, а также 10—15% раствор буры в глицерине.

Возможны также полоскания растворами перманганата калия 1:5000, 2—3% раствором гидрокарбоната натрия, йодной воды (5—10 капель 5% настойки йода на стакан воды).

В лечении молочницы половых органов у женщин используется нистатин или леворин (вдувание порошка через влагалищное зеркало, введение влагалищных шариков, содержащих 100 000 ЕД, вагинальных таблеток с содержанием 250 000 ЕД препарата), а также орошение 1—5% раствором уксусной кислоты, введение во влагалище тампонов, смоченных 10—20% раствором буры. При кандидозе слизистой оболочки глотки и пищевода назначают внутрь измельченные таблетки леворина или нистатина.

Терапия кандидоза слизистых оболочек во избежание рецидива должна продолжаться не менее 7—10 дней после ликвидации клинических признаков поражения дрожжеподобными грибами.

При висцеральных формах кандидоза (в том числе и пищевода) показаны те же противогрибковые антибиотики, принимаемые внутрь: нистатин в драже в дозе от 2 000 000 до 20 000 000 ЕД или более токсичный амфотерицин В.

Лечение инфекционных осложнений у больных распространенными формами злокачественных опухолей представляется довольно сложной и комплексной проблемой. Вместе с тем знание основных подходов к этой проблеме, изложенных выше, достаточно для коррекции проявлений бактериальной, вирусной и грибковой инфекции, чаще всего встречающихся в онкологической практике.

Глава IX.

ТЕРАПИЯ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

При злокачественных новообразованиях в далеко зашедших стадиях неизбежно приходится сталкиваться с некоторыми поздними осложнениями противоопухолевой терапии, проявления которых наслаиваются на фон основного заболевания и нередко преобладают в клинической симптоматике. Хотя различные осложнения могут сопровождать любой из видов специального лечения новообразований, подавляющая часть из них возникает достаточно остро и в короткие сроки, иснежая, как правило, спустя относительно непродолжительное время после его окончания. Если не говорить о специфических осложнениях хирургических вмешательств по поводу злокачественных новообразований, то удастся констатировать преходящий характер последствий гормонотерапии и химиотерапии, когда они не связаны с принципиально трудно обратимыми даже в результате интенсивного лечения изменениями (например, аплазия костного мозга при цитостатической болезни, тяжелые нарушения обмена после длительного введения глюкокортикоидов и эстрогенов и др.). Вопросы клиники и коррекции отдельных и довольно редких поздних осложнений химиогормонотерапии, имеющих значение для больных с распространенными формами злокачественных заболеваний, не требуют дополнительного освещения, так как они были сравнительно недавно обобщены в специальном руководстве [Гершанович М. Л., 1982].

Фактически только одна группа осложнений — лучевые повреждения кожи, слизистых оболочек и внутренних органов, возникает спустя месяцы и годы после окончания специфического лечения, часто на фоне уже распространенного опухолевого процесса, привнося в клиническую картину последнего новые и весьма серьезные симптомы, требующие активных терапевтических мероприятий.

Актуальность проблемы лечения местных повреждений, возникающих при лучевой терапии, сохраняется на протяжении многих лет вследствие ряда причин. Одной из них является определенная детерминированность двух сторон лучевого воздействия — повреждающего влияния на опухоль и в определенной степени на окружающие ее нормальные ткани и органы, которые вовлекаются в зону действия радиации. Сопряженность этих двух факторов выявляется особенно четко при тесной анатомической близости облучаемой опухоли и соседних органов, как, например, при лучевой терапии злокачественных новообразований женских гениталий [Серебров А. И., 1968; Козлова А. В., 1972, 1977].

У 10—12% больных раком матки в результате смещения аппликаторов с радиоактивным препаратом при внутриполостной лучевой терапии, особенностей анатомических взаимоотношений органов малого таза, применения больших разовых и общих доз высокой мощности, повторного облучения рецидивов, предыдущей хирургической травмы, индивидуальной радиочувствительности, а иногда и без четко определимых причин возникают достаточно тяжелые ранние и поздние повреждения дистальных отделов толстой кишки, мочевого пузыря и влагалища. Отнюдь не казуистикой являются повреждения указанных органов при лучевой терапии опухолей других локализаций.

Совершенствование методов лучевой терапии злокачественных новообразований до настоящего времени не привело к ожидаемому снижению частоты местных повреждений. При мегавольтной лучевой терапии удастся избежать повреждений кожи, но более выражены изменения подлежащих тканей (в частности, фиброз подкожной клетчатки). Осложнения со стороны прямой, сигмовидной кишки, мочевого пузыря и влагалища в целом сохранили свою частоту и не трансформировались по тяжести. Более того, повышение радикализма лечения, ведущее к удлинению срока жизни, создало дополнительные возможности реализации поздних лучевых повреждений, отличающихся нередко чрезвычайно длительным латентным периодом — от нескольких месяцев до десятков лет.

Нельзя не отметить исключительную тяжесть симптоматики и клинического течения большинства местных лучевых повреждений, трудно репарирующихся не только спонтанно, но и под влиянием консервативных лечебных мероприятий. Во многих случаях лучевые повреждения дистальных отделов толстой кишки, мочевого пузыря и влагалища (особенно при образовании свищей) служат причиной наступления инвалидности больных независимо от наличия местнораспространенного или генерализованного опухолевого процесса. До сих пор наблюдаются летальные исходы в результате перфорации лучевых язв кишечника, профузных кровотечений (тонкая и толстая кишка, мочевой пузырь), стеноза просвета кишки или мочеточников.

Если в лечении поздних лучевых повреждений кожи с успехом, хотя и при определенных условиях, используются методы хирургического иссечения пораженного очага с последующей пластикой или другими реконструктивными операциями [Бардычев М. С, Бырихин В. И., 1972; Шевяков В. В., 1972; Поляков В. А. и др., 1974; Бардычев М. С, 1984], то при повреждениях тазовых органов большей частью нет другого выбора, кроме лекарственной терапии.

Имеется много методов фармакотерапевтических воздействий на лучевые ректиты, ректосигмоидиты, циститы, кольпиты и вульвиты. Способы их лекарственного лечения, как и повреждений кожи, тоже достаточно многочисленны и разнообразны. Доказано, что наиболее конструктивным путем консервативного лечения подобных лучевых повреждений (язвы кожи, «катаральные», эрозивно-десквамативные и язвенно-инфильтративные ректосигмоидиты, колиты и кольпиты, «катаральные», отечно-фибринозные и язвенные циститы, а также изменения слизистой оболочки полости рта, гортани, глотки и пищевода) является сочетанное применение средств, обладающих мощными противовоспалительными и стимулиру-

рующими подавленную и извращенную в зоне радиационной травмы репаративную регенерацию свойствами [Гершанович М. Л., 1978].

При лечении поздних лучевых повреждений прямой кишки, в том числе тяжелых язвенно-инфильтративных форм, симулирующих иногда рецидивы рака (ректороманоскопия проводится без биопсии ввиду опасности кровотечений!), быстрый симптоматический эффект (купирование болей, тенезмов, ложных позывов, отделения крови и слизи с калом) достигается интравектальным введением метилурацила (метацил) в суппозиториях (0,5 г на 1 свечу до 4 раз в день). При сопутствующих поражениях сигмовидной кишки и нисходящего отдела толстой кишки рекомендуется применять метилурацил в микроклизмах (в первом случае 0,5 г порошка в виде суспензии на 20—30 мл теплого крахмального отвара, во втором— 1 г препарата на 100 мл того же отвара в положении на левом боку после очистительной клизмы).

Быстрое исчезновение основных симптомов лучевого ректита и ректосигмоидита не дает оснований для прекращения лечения, которое должно продолжаться при язвенно-инфильтративных формах в среднем 30—40 дней до наступления репаративных изменений слизистой оболочки, устанавливаемых ректороманоскопическим контролем.

Сроки лечения эрозивно-десквамативных ректитов составляют примерно 2—4 нед. В особо тяжелых случаях оно продолжается до 4—6 мес.

В общем удовлетворительно поддаются лечению интравектальными введениями препарата и стенозирующие формы лучевого ректита, если сужение просвета прямой кишки связано с индуративным и воспалительным отеком. При склонности к рубцеванию лекарственная терапия может быть дополнена курсом подкожных инъекций экстракта алоэ (1 мл ежедневно в течение месяца), но не лидазы, способствующей распространению опухолевого процесса, а также бужированием. Наблюдения показывают, что эти мероприятия при стенозирующих вариантах лучевого ректита позволяют избежать наложения колостомы.

Иногда наблюдающиеся тяжелые лучевые повреждения прямой кишки с выраженным воспалительным компонентом и резким болевым синдромом лучше поддаются лечению при одновременном ректальном введении гидрокортизона (25—50 мг суспензии в 20—30 мл воды в микроклизме) или свечей с преднизолоном (5—10 мг на 1 свечу до 3 раз в день). Глюкокортикоиды следует назначать не более чем на 1—2 нед ввиду их выраженного тормозящего действия на восстановительную регенерацию слизистой оболочки. Следует также напомнить, что ректальное применение этих препаратов ведет к всасыванию из прямой кишки приблизительно 25% введенной дозы.

Существуют и прочие методы лечения поздних ректитов и ректосигмоидитов, способствующие регрессии болевого синдрома, воспаления и инфекции в области язвенного поражения [см. Бардычев М. С., 1984]. Эти способы предусматривают локальное применение в виде микроклизм 0,1—0,5% растворов этония, 5—10% димексида (ДМСО) или многокомпонентных смесей, например, предложенной Э. Н. Лубенец (1972) и состоящей из 400 мкг витамина В₁₂ (цианкобаламина), 0,02 г фолиевой кислоты, 0,2 г дикаина, 0,5 г левомецетина на 20—30 мл оливкового (подсолнечного) масла или 0,5% раствора новокаина. При резко выраженном отеке и воспалительной реакции без лучевого некроза слизистой в смесь может быть добавлено 25—50 мг гидрокортизона из 2,5% суспензии (1—2 мл).

Терапия лучевых повреждений дистальных отделов кишечника протекает более благоприятно на фоне бесшлаковой диеты, применяемой с целью щажения слизистой оболочки от механического воздействия клетчатки. Из диеты исключают продукты с содержанием большого количества клетчатки (в первую очередь ржаной хлеб, фрукты и овощи) и составляют ее с преобладанием в рационе бульонов, жидкой части овощных супов, молока, сливок, масла, сметаны, яиц, фруктовых соков, киселей, вареного мяса и рыбы. Назначение для регуляции частых задержек стула чернослива и средств, усиливающих перистальтику кишечника, недопустимо.

Наилучший послабляющий эффект дает прием внутрь вазелинового и растительного масел, настоев слабительного чая, александрийского листа и в крайнем случае солевых слабительных. В осложненных случаях оправдано дополнительное лечение другими средствами. Часто присоединяющаяся к язвенному ректиту инфекция с реакцией параректальной клетчатки, высокой лихорадкой, ознобом, резким повышением СОЭ, если учесть неэффективное и по существу противопоказанное при этом хирургическое лечение, лучше всего может быть купирована на фоне продолжающегося введения метилурацила путем назначения антибиотиков (пенициллин и стрептомицин внутримышечно, левомецетин по 0,25—0,5 г 3 раза в день в свечах).

При комплексном лечении лучевых ректосигмоидитов можно применять микроклизмы из настоев и отваров вяжущих средств (ромашка, кора дуба и др.), стимуляторов репарации слизистой оболочки (растительное масло, линетол, масло шиповника, облепихи), внутрь — средства, уменьшающие ломкость капилляров (рутин, аскорбиновая кислота), интравектально — обезболивающие препараты (свечи с красавкой, 10% содержанием анестезина или новокаина). Однако сочетающиеся в синтетическом пиримидиновом производном — метилурациле, свойства мощного противовоспалительного средства и стимулятора регенерации тканей достаточны для обеспечения терапевтического эффекта у большинства таких больных.

Общий эффект терапии метилурацилом, в частности, иллюстрируется данными отделения лекарственной терапии Института онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава СССР, показывающими, что клинического излечения удается добиться у 79% больных с тяжелыми формами поздних эрозивно-десквамативных и язвенно-инфильтративных ректитов, ранее безуспешно леченных другими лекарственными методами. С учетом значительного клинического улучшения частота лечебного эффекта в этой группе больных достигала 93%. Рецидивы, большей частью в последующем с успехом повторно леченные метилурацилом, составили около 3% [Гершанович М. Л., 1964, 1978].

Особую проблему составляет лечение недержания кала, развивающегося на почве позднего лучевого повреждения прямой кишки с вовлечением в процесс зоны анального сфинктера. Купирование этого серьезного функционального нарушения оказывается возможным в 73 случаев ректальным применением только метилурацила в свечах по указанной выше методике и примерно в 80% при комбинированном лечении метилурацилом, дибазолом (0,005 г внутрь 1 раз в день в течение 1—2 мес) и подкожными инъекциями нитрата стрихнина — 0,1% раствор по 1 мл через день [Гершанович М. Л., 1978].

У больных с распространенными формами злокачественных новообразований редко возникают проблемы лечения лучевых энтероколитов, которые, как правило, относятся к ранней радиационной патологии и возникают либо в период облучения большого объема кишечника, либо непосредственно после окончания лучевой терапии. Тем не менее целесообразно иметь в виду, что при поздних проявлениях лучевого повреждения тонкого кишечника и проксимальных отделов ободочной кишки (диарея, боли, нарушения всасывания пищи с понижением питания) показана коррекция дисбактериоза путем приема внутрь препаратов типа колибактерина, бифидумбактерина (бификол), лактобактерина (способы применения и дозы см. в главе V), вяжущих (висмута нитрат основной 0,5 г + танальбин 0,5 г, настой ромашки), других противовоспалительных средств и стимуляторов репаративной регенерации (метилурацил по 0,5 г 3—4 раза в день). Глюкокортикоиды и антибиотики в этих случаях противопоказаны, а назначение кишечных антисептиков (энтеросептол, интестопан и др.) бессмысленно. В связи с некоторыми особенностями действия (сочетание антибактериального и противовоспалительного свойств) при обнаружении явно патогенной или необычной флоры в кале предпочитают применение сульфаниламидных препаратов — салазосульфацилпиридина (сульфасалазин) по 0,5—1 г до 4 раз в сутки и салазодиметоксина в тех же дозах. Хотя в целом выгоднее использовать при поздних лучевых энтероколитах и колитах ферментные препараты фестал и панзинорм, в случаях доказанного бактериального компонента патологии кишечника могут быть применены мексаза и мексаформ.

Лечение различных форм поздних лучевых циститов (катаральные, отечно-фибринозные, язвенные, псевдоопухольные), возникающих в результате радиотерапии рака женских гениталий и других злокачественных опухолей, лучше всего проводить посредством ежедневных инстилляций 0,7—0,8% стерильного водного раствора метилурацила или 10—20% суспензии его в персиковом масле. Количество вводимого раствора или суспензии соответствует емкости мочевого пузыря и обычно составляет 40—50 мл.

До введения препарата мочевой пузырь промывают раствором фурацилина 1 : 5000. Введенный метилурацил удерживают в мочевом пузыре в положении больного лежа, если это возможно, от 1 до нескольких часов. Раздражения слизистой оболочки метилурацил не вызывает. Несмотря на отсутствие местноанестезирующих свойств, очевидно, за счет противовоспалительного и некоторых других компонентов действия препарата, наблюдается быстрый анальгезирующий эффект.

Первые существенные сдвиги в благоприятную сторону (уменьшение болей, дизурических явлений, макро- и микрогематурии) отмечаются через 7—10 дней. Курс лечения затяжных катаральных циститов, возникающих в период или непосредственно после лучевой терапии и не выходящих за пределы реакции на облучение, продолжается в среднем 10—15 дней.

Больные с отечно-фибринозными и язвенными формами поздних лучевых повреждений мочевого пузыря нуждаются в более продолжительных инстилляциях (25—40 дней). Симптоматический эффект этих процедур выявляется весьма быстро, спустя 1—3 нед. Нормализация цитоскопической картины несколько запаздывает и наступает через 30—40 дней. В определенном проценте случаев наблюдается чрезвычайно выраженный и быстрый клинический результат, как, например, заживление годами существовавшей лучевой язвы и ликвидация псевдоопухольных изменений слизистой оболочки мочевого пузыря за 15—20 дней.

Инстилляции метилурацила не вызывают осложнений и не мешают проведению другого лечения. С целью предупреждения восходящей инфекции, если при посевах мочи до лечения или в процессе его выделена бактериальная флора, несомненно показано дополнение терапии антибиотиками широкого спектра действия (левомицетин, тетрациклин, олететрин и др.), сульфаниламидными препаратами или фурадономом. В период проведения терапии метилурацилом к введению в мочевой пузырь вяжущих и антисептических средств приходится прибегать редко. При необходимости следует предпочесть инстилляции 1—2% раствора колларгола и протаргола.

Исходы лечения метилурацилом лучевых повреждений мочевого пузыря подтверждают эффективность препарата. По материалам Института онкологии [Гершанович М. Л., 1964; Гершанович М. Л., Берман Н. А., 1965], клиническое излечение наблюдается не менее чем у 78% подобных больных, ранее безрезультатно подвергавшихся терапии другими методами, значительное улучшение у 19% больных. Характерно, что метилурацил при поздних язвенных повреждениях не менее эффективен, чем при катаральных циститах. У больных с трудно поддающимися терапии поздними «катаральными» циститами в 90% случаев наблюдается клиническое излечение, при ранних лучевых циститах с первично-хроническим течением от 3 мес до 14 лет в 82% случаев. Значительную часть лучевых псевдораков мочевого пузыря с характерными тяжелыми функциональными нарушениями удается излечить инстилляциями метилурацила с исчезновением папиллярных разрастаний и образованием бессосудистого рубца. У ряда больных отмечается отчетливый регресс экзопитных образований с полной или почти полной ликвидацией жалоб. Проводимое лечение по существу является терапевтическим тестом в трудной дифференциальной диагностике псевдоопухольных и опухолевых изменений в мочевом пузыре.

Для инстилляций в мочевой пузырь при недостаточном эффекте метилурацила рекомендуется применять внутрипузырно другие обладающие противовоспалительным и стимулирующим репаративную регенерацию средства — дибунол (10 мл 10% линимента перед употреблением разводят в 20—30 мл 0,25—1% раствора новокаина), 5—10% раствор димексида и 0,1% раствор этония. При поздних так называемых «катаральных» лучевых циститах, отличающихся глубоким интрамуральным повреждением стенок мочевого пузыря и весьма торпидным течением, особенно желательны инстилляции суспензии гидрокортизона (2—5 мл на 20—50 мл раствора фурацилина 1 : 5000). В. П. Задерин и М. Ф. Поляничко (1982) получили хорошие результаты при лечении тяжелых поздних лучевых повреждений мочевого пузыря инстилляциями по 50—100 мл (6—7 на курс с интервалами в 2—3 дня), предпузырными (100—120 мл) и пресакральными (40—60 мл) введениями своеобразного противовоспалительного, анальгезирующего и улучшающего трофику тканей «коктейля», состоящего из 250 мл 0,25% раствора новокаина, 1,5 г метилурацила, 1000 мкг витамина В₁₂ (цианокобаламин), 125 мг гидрокортизона и 500000 ЕД мономицина.

Вполне удовлетворительные результаты достигаются с помощью интравагинальных аппликаций метилурацила при лучевых повреждениях слизистой оболочки влагалища, возникающих после внутривагинальной кюри-терапии рака шейки матки.

Систематическое и длительное (1—3 мес) введение 2—3 раза в день вагинальных шариков, содержащих 0,1—0,15 г метилурацила (изредка добавляют 0,1—0,2 г левомицетина для подавления патогенной флоры), при позднем эрозивно-

десквамативном и язвенном лучевом кольпите приводит к подавлению воспалительной реакции и стимуляции восстановления слизистой оболочки.

Явное обезболивающее и противовоспалительное действие при ежедневном вагинальном введении метилурацила отмечается уже через 1—2 дня. Сроки прекращения выделений и кровоточивости с восстановлением эпителия при эрозивно-десквамативных лучевых кольпитах находятся в пределах 2—4 нед, язвенных повреждениях — 1—7 г. мес (исключая больных с глубоким некрозом влагалищно-прямокишечной перегородки, ведущим к образованию свища). Такое же лечебное действие отмечается в случаях, когда ранее использовались без успеха аппликации настоя ромашки, календулы, облепиховое масло, тампоны с рыбьим жиром и др. [Гершанович М. Л., 1976].

Консервативное лечение лучевых пузырно-влагалищных и прямокишечно-влагалищных свищей достигает успеха только в очень редких случаях при дефектах тканей диаметром не более 2—5 мм в результате аппликаций 10% метилурациловой мази во влагалище (в тампоны) и применения суппозиторий с тем же препаратом и левомецетином, орошения влагалища антисептиками (фурацилин 1:5000 и др.). Вообще наличие прямокишечно-влагалищного свища большого диаметра (0,5 см) служит показанием к временному отводу кала (колостома, наложение противоестественного заднего прохода), что нередко приводит к спонтанному заживлению дефекта перегородки между влагалищем и прямой кишкой и дает возможность закрыть колостому. У больных с распространенными формами злокачественных опухолей оперативное закрытие лучевых свищей, требующее длительного времени и соответствующих регенеративных потенциалов ткани, как правило, не выполняется.

Наиболее эффективный метод лечения поздних лучевых повреждений гортани и глотки у онкологических больных — ежедневные инсуффляции чистого порошка метилурацила (в пределах 0,5 г) порошокдувателем в верхние дыхательные пути или вливания 1—2 мл 10% суспензии препарата в гортань, производимые отоларингологом.

Продолжительность лечения поздних повреждений гортани и глотки контролируется состоянием репаративных изменений слизистой оболочки и в среднем составляет для эрозивно-десквамативных форм 2—3 нед, для язвенных — более 1 мес. Метилурацил не оказывает раздражающего или другого побочного действия на верхние дыхательные пути, вследствие чего может инсуффлироваться длительное время.

С поздними лучевыми повреждениями пищевода приходится встречаться редко. Вместе с тем даже попытки купирования лучевого эзофагита наталкиваются на значительные трудности, связанные с невозможностью добиться более или менее длительного контакта слизистой оболочки с лекарственными средствами. Одновременно существующая изъязвленная опухоль является дополнительным источником серьезных расстройств (боли, дисфагии и др.), затрудняющих лечение.

Следует рекомендовать больным с поздними лучевыми эзофагитами глотание в течение дня в положении лежа 5% раствора суспензии метилурацила в густом киселе или желе. Общий объем суспензии, принятой за день, не должен превышать 50—70 мл (при 2% растворе суспензии — 100—150 мл).

Симптоматическое действие при лучевых повреждениях пищевода оказывают порошки антибиотиков (тетрацилин) и их суспензии, уменьшающие влияние бактериального фактора, прием растительных масел, 1% раствора новокаина.

При всем том, что хирургическое лечение поздних лучевых повреждений кожи представляется наиболее радикальным методом профилактики радиогенного рака, этот фактор практически уже не имеет значения для больных злокачественными новообразованиями, подлежащих только симптоматической терапии. Даже перспективы избавления больного путем оперативного вмешательства от тяжелой симптоматики лучевой язвы кожи большей частью не существует, так как в данном случае отсутствует длительный запас времени (жизни), необходимый для многоэтапных операций, пластики, заживления раны в условиях резко пониженной регенерации тканей.

Единственно реальной альтернативой остается лекарственное лечение, которое особенно затруднительно в связи с тем, что смещение максимальной дозы излучения на глубину не менее 0,5—1 см при современной мегавольтовой лучевой терапии привело к преобладанию лучевых фиброзов кожи и подкожной жировой клетчатки, часто заканчивающихся формированием язвы [см. Бардычев М. С., 1984].

Лекарственная терапия поздних лучевых язв кожи должна быть комплексной, направленной на удаление некротических тканей с помощью ферментных препаратов, устранение локальной инфекции, вегетирующей в большинстве из них, снятие кожного зуда и часто сопутствующего контактного аллергического дерматита, включать средства, способствующие уменьшению индуративно-рубцовых изменений вокруг язвы и, соответственно улучшающие ее кровоснабжение, аппликацию стимуляторов регенерации.

Отметим некоторые особенности лечения лучевых язв наружных покровов.

Малотравматичным и эффективным способом удаления некротических тканей является использование протеолитических ферментов — химотрипсина и химопсина. Салфетки или тампоны, смоченные в 0,1—0,25% свежем растворе одного из указанных препаратов (на 0,85% растворе хлорида натрия или 0,25% растворе новокаина), накладывают на язву на 2—4 ч, затем промывают язву для удаления разрушенных некротических тканей. Указанную подготовку очага лучевого повреждения проводят по возможности ежедневно.

Наружное применение антибиотиков даже с учетом данных посева из язвы и определения чувствительности к ним выделенной бактериальной флоры должно быть ограничено ввиду быстрого развития на патологическом фоне (атрофированная и склерозированная кожа вокруг очага) упорного аллергического контактного дерматита. Исходя из этого, применение антибиотиков иногда с самого начала невозможно, если они ранее использовались в течение длительного срока.

Удовлетворительные результаты без особой опасности провоцирования аллергических кожных реакций достигаются следующими способами предварительной обработки лучевой язвы:

Схема I.

1. Ежедневное промывание очага лучевого повреждения 3% раствором перекиси водорода.

2. Наложение на 4—6 дней повязок с мазью Креде, состоящей из колларгола (3 г), дистиллированной воды (1 мл), ланолина или желтого воска (2 г) и свиного сала (15 г), которую лучше чередовать с 10% ксероформной или дерматоловой мазью.

Мазь Креде может быть заменена составом из дерматола (2,5 г), колларгола (2,5 г), норсульфазола (5 г), ланолина и вазелина поровну (до 50 г) и примочками до 5—6 раз в день из 0,25% раствора нитрата серебра.

В качестве примочек вместо нитрата серебра изредка используется 1% раствор резорцина (учитывается индивидуальная переносимость).

3. Смазывание (ежедневно) язвы жидкостью Каstellани по официальной прописи.

Схема II.

1. Ежедневные примочки (орошения) из 2% раствора борной кислоты на 2—3 ч.

2. Смазывание поверхности язвы и кожи вокруг язвы жидкостью Каstellани. Из косметических соображений необходимо учитывать, что после этого при заживлении язвы в коже могут остаться включения фуксина розово-красного цвета.

3. Присыпка поверхности радионекроза неомицином или канамицином (по 200 000—500 000 ЕД в зависимости от величины очага) с последующим наложением асептической повязки.

Упомянутые схемы далеко не исчерпывают средств предварительной обработки лучевой язвы кожи. В качестве антисептических и противовоспалительных мероприятий применяются также орошения или примочки с растворами колларгола (2% раствор), этакридина лактата (разведение 1 :4000), фурацилина (разведение 1 :5000), нитрата серебра (0,1% раствор), перманганата калия (разведение 1:8000). В отличие от опухолевых язв при лучевых повреждениях кожи растворы фенола в качестве антисептика и анальгетика не применяются.

Антибактериальная терапия сама по себе, как правило, не ведет к полной репарации лучевого некроза кожи, но создает благоприятные условия для последующего эффективного воздействия стимуляторов репаративной регенерации. Противомикробные препараты нередко устраняют аллергический дерматит, связанный с сенсибилизирующим действием патогенной флоры, не влияя при этом на аутоиммунные реакции и повышенную чувствительность к лекарствам.

Важным звеном в комплексном лечении лучевых язв кожи, осложненных аллергическим дерматитом, должны быть местные и общие десенсибилизирующие меры. Наиболее выраженным десенсибилизирующим действием из наружных средств обладают мази из глюкокортикоидов — 0,5% пред-низолоновая мазь, 0,025% флюоцинолон ацетонид (синалар) или локакортен, содержащий, кроме того, неомицин. Перечисленные глюкокортикоиды при наружном применении резко уменьшают воспалительно-аллергическую реакцию кожи и зуд, практически не всасываясь. К противоположному результату часто приводит использование комбинированных прописей, содержащих вместе с глюкокортикоидами антибиотики, — тетрациклин, окситетрациклин или другие антибактериальные средства (оксикорт, геокортон, оксцитозоль, лоринден, дермозолон).

Глюкокортикоидами наружного действия следует смазывать только окружающие язву кожные покровы и применять их не более 10—15 дней, помня, что при всех лечебных свойствах эти средства тормозят и без того подавленные репаративно-регенеративные процессы в области лучевого повреждения.

Общая десенсибилизирующая терапия, оправданная при неэффективности местных мероприятий, проводится по распространенным методикам (хлорид кальция, димедрол и другие антигистаминные средства, большие дозы аскорбиновой кислоты и др.).

Проявлению лечебного действия стимуляторов репарации мешают также выраженные рубцово-атрофические изменения кожи вокруг язвы, иногда с хроническим индуративным отеком и фиброзом подлежащих тканей.

Анализ современных возможностей лечения нередко протекающих с тяжелыми функциональными нарушениями лучевых фиброзов кожи и подкожной клетчатки, в частности подробно представленный в одном из последних обзоров М. С. Бардычева (1984), показывает, что самым эффективным методом все же является применение препарата димексид. Из многих лекарственных средств лишь димексид (ДМСО, диметилсульфоксид) одновременно с выраженным противовоспалительным действием благодаря проникновению в толщу кожи и даже кровотока при поверхностных аппликациях обладает способностью рассасывать фиброзные изменения и восстанавливать микроциркуляцию в тканях. Распространенный способ воздействия на лучевые язвы, индуративные (фиброзные) изменения кожи и подкожной клетчатки состоит в наружных аппликациях 50—90% димексида смоченными в препарате салфетками на 30 мин ежедневно в течение 2—3 мес. Ускоряет и повышает действие димексида введение его растворов электрофоретическим методом, рекомендованное и апробированное М. С. Бардычевым, Л. И. Гусевой и О. С. Дунаевой (1980).

Методика лечения заключается в том, что 10% водный раствор димексида (поступает в продажу в виде 90% раствора) вводится с катодной прокладки аппарата АГМ-33 при плотности тока 0,05—0,01 мА/см² ежедневно в течение 20 мин (всего на курс 10—15 процедур). Авторы метода считают целесообразным после завершения курса лечения димексидом, используя вызванную им резорбцию коллагена и как следствие размягчение фиброза с уменьшением отека и воспаления, дополнительно проводить электрофорез протеолитических ферментов (трипсин, химопсин) в буферной среде и гепарина.

Аппликации димексида тем или иным способом ведут к существенному улучшению состояния зон фиброза и в случае его локализации в подвздошных, надключичных и подмышечных областях — к уменьшению отека конечностей (лимфостаз) дистальнее повреждения, регрессии явлений плексита и др. [Бардычев М. С., Цыб А. Ф., 1985].

В противоположность гиалуронидазе, которая обладает сходным действием на рубцовые изменения, но противопоказана из-за резорбтивного эффекта, выражающегося в стимуляции метастазирования, ДМСО оказывает даже некоторое противоопухолевое действие и совершенно безопасен.

Только после указанных выше способов подготовки лучевой язвы и в первую очередь применения димексида целесообразно наружное применение стимуляторов репаративной регенерации, эффект которых в общем индивидуален. Среди этих средств 10% метилурациловая мазь, раствор уснината натрия, масло шиповника, облепихи, соки алоэ, каланхоэ, мазь и гель солкосерил, ируксол и многие другие, используемые в терапии трофических язв, не связанных с лучевым воздействием. Помимо локальных воздействий, необходимо общее лечение с использованием средств, улучшающих кровоснабжение (сосудорасширяющие типа компламина или теоникола), витаминов (А, С, Е, группа В, фолиевая и пан-тотеновая кислота), стимулирующими неспецифический иммунитет и трофику тканей (продигиозан, зимозан, экстракт алоэ, ретаболл) и других, не стимулирующих опухолевый рост и метастазирование препаратов. Комплексным консервативным лечением достигается заживление лучевых язв кожи максимум у 60—70% больных, регрессия лучевого фиброза — не более чем у 50—60%.

В качестве редкого позднего осложнения радиотерапии опухолей средостения, молочной железы, злокачественных лимфом и некоторых других новообразований встречается лучевой фиброз легких, представляющий собой завершающую фазу радиационного пульмонита. Собственно лучевой пульмонит (или пневмонит) возникает к концу лучевого лечения или вскоре после его окончания, в связи с чем вероятность сочетания его с распространенным опухолевым процессом все же гораздо меньше, чем при фиброзе паренхимы легких. Тем не менее время от времени возникает необходимость не только дифференцировать лучевой пульмонит от пневмонии у больных с далеко зашедшим раком, но и ввиду достаточно острого или подострого течения выбрать лечебную тактику.

Система лечения острого и подострого лучевого пульмонита в Институте онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава СССР состоит в применении комплекса средств, уменьшающих воспаление и отек слизистой оболочки бронхов (инъекции раствора реопирин внутримышечно по 3—5 мл в течение 2—3 дней, прием глюкокортикоидов — преднизолона в дозе 20—30 мг, его аналогов типа дексаметазона или триамцинолона в эквивалентных дозах) и бронхолитиков типа астмопента, которые одновременно уменьшают отек, эуфиллина (внутривенно, внутримышечно), солутана, теофедрина. Для уменьшения бронхиального отека и десенсибилизации назначают агистамины (димедрол, дипразин), препараты кальция (глюконат, хлорид), амидопирин и анальгин.

В последние годы отмечен выраженный и усиливаемый глюкокортикоидами лечебный эффект аэрозольных ингаляций 1—1,5% раствора метилурацила в 2% растворе гидрокарбоната натрия [Гершанович М. Л., 1980] и 10—20% водного раствора димексида [Саркисян Ю. Х. и др., 1980]. Действие этих препаратов (в ингаляциях по 10—15 мин ежедневно в течение 1—2 нед) при лучевом пульмоните, будучи связанным с подавлением отека и воспаления, очевидно, весьма близко к патогенетическому.

При постлучевом фиброзе легких в случае развития дыхательной недостаточности целесообразно назначение глюкокортикоидов в несколько более высоких дозах и на более продолжительный срок — до 1—2 мес, бронхолитиков; при появлении признаков присоединившейся инфекции (что бывает на этом фоне нередко) — антибактериальных препаратов (эритромицин и др.) на срок от 5 до 10 дней. Регрессия постлучевого фиброза с помощью лекарственных средств пока недостижима, но улучшение дыхательной функции поврежденных легких вполне реально. Трудности лекарственного лечения поздних лучевых повреждений вполне компенсируются не только выраженным симптоматическим действием, которое всегда может быть достигнуто, но и возможностями клинического излечения тяжелой радиационной патологии, что способствует хотя бы временной реабилитации таких больных при контролируемом прочими терапевтическими мероприятиями и медленно прогрессирующем распространенном опухолевом процессе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные выше материалы и рекомендации не могут не оставить впечатления о значительной сложности симптоматического лечения больных с местнораспространенными и диссеминированными формами злокачественных новообразований. Эти трудности действительно существуют и связаны в первую очередь с синтетическим характером онкологии как клинической дисциплины, предусматривающей возможность вовлечения в опухолевый процесс практически любого органа и системы. Отнюдь не простой представляется ориентировка во всем многообразии средств и методов симптоматического лечения.

Указанные сложности вместе с тем вполне преодолимы и не должны вести к полипрагмазии, если в качестве основы плана симптоматической терапии будут предварительно анализированы каждый раз конкретные причины и наиболее вероятные ближайшие механизмы возникновения патологических синдромов, а также учтены особенности лечебного и побочного действия корригирующих мероприятий.

Подобный анализ обычно устанавливает, что симптоматическая терапия сразу нескольких существующих синдромов при использовании многостороннего действия лекарств может быть осуществлена сравнительно ограниченным набором средств. Именно поэтому в самых различных разделах книги достаточно подробно приводятся сведения об «этиологии» и патогенезе тех или иных проявлений и осложнений распространенного опухолевого процесса, фармакологические и токсикологические характеристики казалось бы известных препаратов, отражающие, однако, особенности их действия в условиях сосуществования злокачественной опухоли и организма.

Не случайными являются сравнительные оценки в данном аспекте самых разнообразных средств, которые так или иначе могут быть применены в симптоматической терапии при злокачественных новообразованиях. Предоставляя врачу широкие возможности выбора вариантов последней, эти оценки фактически также способствуют целенаправленности и адекватности лечения с минимальными осложнениями.

В стремлении добиться эффективной коррекции наиболее тягостных по течению и клинической картине патологических синдромов, сопровождающих распространенный опухолевый процесс, было бы неверно искусственно ограничивать лечение чисто симптоматическими воздействиями, т. е. не связанными с каким-либо влиянием на опухоль. Опыт показыва-

ет, что некоторые паллиативные методы и, в частности, химиогормонотерапия порой перспективнее других, несмотря на применение всего лишь с целью получения симптоматических результатов — ликвидации компрессионных синдромов, выпотов в серозные полости, болей.

Разумеется, многие из содержащихся в книге рекомендаций могут быть отнесены не только к далеко зашедшим опухолям, но и к категории онкологических больных, подлежащих радикальному или паллиативному специальному лечению, но имеющих нарушения, которые укладываются в рамки рассмотренных синдромов. Такой подход в большей степени соответствует истинному назначению симптоматической терапии при злокачественных новообразованиях.

Реальные возможности коррекции нарушений, сопутствующих злокачественным новообразованиям, как можно заключить по совокупности всех приведенных в книге материалов, достаточно широки, чтобы считать оправданными принятые в настоящей работе попытки создания системы симптоматической терапии онкологических больных и рассчитывать на ее непосредственные благоприятные результаты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авдей Л. В., Данусевич И. К.* Фармакотерапия и профилактика боли.— Минск: Беларусь, 1976.
- Бажин Е. Ф., Гнездилов А. В.* Психогенные реакции у онкологических больных: Метод, рекомендации.— Л., 1983.
- Бардычев М. С.* Местные лучевые повреждения и их комплексное лечение.—Мед. радиол., 1982, № 11, с. 44—48.
- Бардычев М. С.* Лечение лучевых повреждений, возникающих при радиотерапии злокачественных опухолей.— Вопр. онкол., 1984, № 5, с. 84—87.
- Билетов Б. В.* Современное состояние и задачи, стоящие перед онкологами страны по дальнейшему улучшению методов ранней диагностики злокачественных новообразований.— В кн.: Ранняя диагностика злокачественных новообразований. Челябинск, 1983, с. 12—18. *Блохин Н. Н.* Деонтология в онкологии.— М.: Медицина, 1977.
- Блохин Н. Н., Переводчикова Н. И.* Химиотерапия опухолевых заболеваний.— М.: Медицина, 1984.
- Герасименко В. Н.* Реабилитация онкологических больных.— М.: Медицина, 1977.
- Герасименко В. Н., Артюшенко Ю. В., Тхостов А. Ш.* Вопросы деонтологии в восстановительном лечении онкологических больных.— Вопр. онкол., 1982, № 5, с. 48—57.
- Гершанович М. Л.* Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей.— М.: Медицина, 1982.
- Гершанович М. Л., Филов В. А., Данова Л. А.* и др. Гидразинсульфат в онкологической клинике.— В кн.: Современные возможности клинической химиотерапии злокачественных новообразований. Вильнюс, 1984, с. 183—185.
- Глебова М. И., Вирин И. Я.* Патронаж онкологических больных.— Л.: Медицина, 1982.
- Гнатышак А. И.* Учебное пособие по общей клинической онкологии.— М.: Медицина, 1975.
- Гнездилов А. В., Колычкова Т. А., Щеголев А. А.* Экстремальные ситуации в онкологической клинике.— В кн.: Межобластная науч.-практ. конф. по экстремальным состояниям в неврологии и психиатрии. Материалы. М., 1983, с. 150—154.
- Грицман Ю. Я.* Диагностические и тактические ошибки в онкологии.— М.: Медицина, 1981.
- Задерин В. П., Поляничко М. Ф.* Комплексное лечение лучевых повреждений мочевого пузыря.—Вопр. онкол., 1982, № 5, с. 73—77.
- Зубова Н. Д., Бардычев М. С., Гусева Л. И., Филиппова Г. П.* Иглорефлексотерапия в лечении болевого синдрома у некоторых групп онкологических больных.— В кн.: Актуальные вопросы обезболивания в онкологии.—Л., 1981, с. 29—30.
- Ивин Б. А., Крайз.Б. О., Малюгина Л. Л.* и др. Синтез, строение, противоопухолевая активность и токсичность этилениминотриазиннов в эксперименте и клинике.— В кн.: Лекарственная терапия в эксперименте и клинике.— Л., 1983, с. 6—58.
- Лазарев Н. В.* Эволюция фармакологии.— Л., 1947.
- Лечение генерализованных форм опухолевых заболеваний* /Под ред. Н. Н. Блохина, Ш. Экхардта.— М.: Медицина, 1976.
- Матвеев В. Ф.* Основы медицинской психологии, этики и деонтологии.— М.: Медицина, 1984.
- Напалков Н. П., Мерабишвили В. М., Церковный Г. Ф., Преображенская М. Н.* Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями за период с 1970 по 1980 г.— Вопр. онкол., 1982, № 10, с. 26—71.
- Павлова З. В., Исакова М. Е.* Лечение болевого синдрома у онкологических больных.— М.: Медицина, 1980.
- Петерсон Б. Е.* Об онкологических больных IV клинической группы.— Вопр. онкол., 1981, № 10, с. 72—76.
- Петерсон Б. Е.* Ранняя диагностика рака и вопросы деонтологии.— В кн.: Медицинская этика и деонтология.— М., 1983, с. 231—245.
- Петров Н. Н.* Вопросы хирургической деонтологии. 5-е изд.— Л.: Мед-гиз, 1956.
- Филов В. А., Панова Л. А., Гершанович М. Л.* и др. Гидразинсульфат: экспериментальные и клинические данные, механизмы действия.— В кн.: Лекарственная терапия в эксперименте и клинике.—Л., 1983, с. 91—138.

- Цириков С. М., Фуников С. М., Доманский В. Л.* Лечение болей в послеоперационном периоде у онкологических больных методом электронейростимуляции.— В кн.: Актуальные вопросы обезболивания в онкологии.—Л., 1981, с. 77—78.
- Чаклин А. В., Глебова М. И., Бармина Н. М.* Организация онкологической службы в СССР.— М.: Медицина, 1976.
- Шабад Л. М.* К вопросу о так называемой раковой кахексии.— Сов. врач журн., 1936, № 15, с. 15—19.
- Шаном В. С.* Биохимические аспекты опухолевого роста.— М.: Медицина, 1975.
- Batzdorf U.* Pain syndrome in malignant diseases.— In: Cancer treatment/Ed. Ch. M. Haskell —Philadelphia, 1980, p. 1009—1021.
- Bonica J. J.* Cancer pain.— In: Pain/Ed. J. J. Bonica. New York, 1980, p. 335—362.
- Carabell S. C., Goodman R. L.* Superior Vena Cabal Syndrome.— In: Cancer. Principles and practice of oncology. Eds. V. T. De vita et al. Philadelphia, 1982, p. 1582—1586.
- Chlebowski R. T., Heber D., Richardson B., Block J. B.* Influence of hyd-razine sulfate on carbohydrate metabolism in cancer cachexia: a randomized, placebo controlled trial.— In: Proc. 18 Ann. Meet. Amer. Soc. Clin. Oncol., 1982, vol. 1, p. 59—59.
- Clarysse A., Kenls Y., Mathe G.* Cancer chemotherapy. Its role in the tre- atment strategy of hematologie malignancies and solid tumors.— Berlin: Springer—Verl., 1976.
- Dawson D. M., Fisher E. G., Pain,*— In: Cancer medicine. 2nd ed/Eds J. G. Holland, E. Frei,—Philadelphia, 1982, p. 1205—1219.
- Finer B.* Hypnotherapy in pain of advanced cancer.— In: Advanced in pain research and therapy/Ed. J. J. Bonica, V. Ven- tafriidda. New York, 1979, vol. 2, p. 223—230.
- Garnick M. B.* Oral methoclopramide and cisplatin chemotherapy.— Ann. intern. Med., 1983, vol. 99, p. 127—129.
- Gold J.* Proposed treatment of cancer by inhibition of gluco tieogenesis.— Oncology, 1968, vol. 22, p. 185—207.
- Gold J.* Cancer cachexia and gluconeogenesis.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1974, vol. 230, p. 103—110.
- Goodman L. S., Gilman A.* The pharmacological basis of therapeutics. 5th ed, 9 New York — London — Toronto, 1980.
- Gralla R. J., Tyson L. B., Bordin L. A. et al.* Antiemetic therapy: a review of recent studies and a report of random assign- ment trial comparing methoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol,— Cancer Treat, Rep., 1984, vol. 68, N 1, p. 162—172.
- Herbershagen H. V.* Nonnarcotic Analgesics.— In: Advances in pain research and therapy. Ed. J. J. Bonica, V. Ven- tafriidda. New York, 1979, vol. 2, p. 255—262.
- Kortiblith P. L.* Increased intracranial pressure.— In: Cancer. Principles and peactice of oncology/Eds. V. T. DeVita et al. Philadelphia, 1982, p. 1586—1599.
- Levy M. H.* Sympton control manual.— In: Clinical care of the terminal cancer patient/Eds. B. R. Cassileth, P. A. Cas- sileth.— Philadelphia, 1982, p. 214-.262.
- Mauch P. M.* Treatment of malignant pleural effusions.— In: Cancer. Principles and practice of oncology/Eds. V. DeVita et al. Philadelphia, 1982, p. 1568—1578.
- Ostrowski M. J., Halsall G. M.* Intracavitary bleomycine in the management of malignant effusions: a multicenter study.— Cancer Treat. Rep., 1982, vol. 66, N 11, p. 1903—1907.
- Payne P., Foley K- M.* Advances in the management of cancer pain.— Cancer Treat. Rep., 1984, vol. 68, N 1, p. 173—184.
- Sallan S. E., Cronin C. M.* Nausea and vomiting.— In: Cancer. Principles and practice of oncology/Eds. V. T. DeVita et al. Philadelphia, 1982, p. 1704—1706.