

опыт, чуткость и душевная теплота имеют первостепенное значение в улучшении охраны здоровья населения. Партия и правительство высоко ценят труд медицинских работников. Лучшим из них присвоены звания Героя Социалистического Труда, народного врача СССР, они награждены орденами и медалями Союза ССР. Присоединяясь со страниц журнала к многочисленным поздравлениям в их адрес, считаю, что широкая пропаганда опыта работы лучших членов общества, их достижений в науке и практике должна стать важной частью идеологической, воспитательной работы, проводимой правлениями научных медицинских обществ.

Член президиума Всероссийского научного общества травматологов-ортопедов заслуженный деятель науки РСФСР и ТАССР проф.
У. Я. Богданович

(Казань)

Поступила 22 сентября 1981 г.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616—006.6—08:615.277.3

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Проф. И. А. Студенцова

*Кафедра фармакологии (зав. — заслуж. деят. науки РСФСР проф. И. В. Заиконникова)
Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им.
С. В. Курашова*

Реферат. Рассмотрен современный арсенал химиотерапевтических средств (алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, препараты растительного происхождения), веществ, опосредованно влияющих на интенсивность опухолевого роста, и средств симптоматической терапии.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, химиотерапия.

Библиография: 20 названий.

Лекарственная терапия злокачественных новообразований прочно вошла в клиническую практику. В итоге 40-летнего становления она получила признание как третий метод лечения онкологических больных, эффективно дополняющий хирургическое вмешательство и лучевую терапию [4, 7, 10, 12, 16, 18]. Огромная заслуга в этом принадлежит отечественным онкологам — экспериментаторам и клиницистам, возглавившим разработку и внедрение в клиническую практику новых оригинальных лекарственных препаратов, — Л. Ф. Ларионову, Н. Н. Блохину, В. И. Астрахану, Н. В. Лазареву, В. А. Чернову, А. А. Зидермане, З. П. Булкиной, Н. И. Переводчиковой, А. М. Гарину, М. Л. Гершановичу и др.

Лекарственные препараты, применяемые для лечения онкологических больных, можно разделить на 3 основные группы: химиотерапевтические агенты, вещества, опосредованно влияющие на интенсивность опухолевого роста, и средства симптоматической терапии. Такая дифференцировка необходима для правильной стратегии применения лекарств на основе глубокого понимания воздействия каждого из них на бластоматозный процесс в целом.

Химиотерапевтические средства занимают особое место, так как их действие направлено непосредственно на клетки опухоли. Эти вещества проявляют антимитотическую активность, оказывая различное по механизму ингибирующее воздействие на обмен нуклеиновых кислот. В основе избирательности их влияния на бластоматозную ткань лежит более интенсивная митотическая активность последней, меньшая способность к репарации после повреждения, особенности метаболизма, способствующие образованию активных форм лекарственных препаратов в ткани опухоли [2, 10, 11, 19].

В настоящее время арсенал химиотерапевтических средств для лечения злокачественных новообразований располагает следующими группами препаратов.

1. **Алкилирующие агенты:** новэмбихин, допан, хлорбутин, циклофосфан, асалин, сарколизин, дегранол, миелобромол, проспидин, тиофосфамид, фторбензотэф, дипин, тиодипин, имифос, миелосан. Эти вещества, содержащиеся в молекулах хи-

мические группировки с высокой реакционной способностью, присоединяются ковалентной связью к жизненно важным компонентам клеток — нуклеиновым кислотам, ферментам, белкам. Следствием такого присоединения — алкилирования — являются дистрофические изменения и гибель опухолевой клетки.

2. Антиметаболиты: метотрексат (аметоптерин), 5-фторурацил, фторафур, 6-меркаптопурин, тиогуанин, цитозин-арабинозид. Структурные аналоги метаболитов, производные цурина и пиримидина, эти вещества могут нарушать обмен нуклеиновых кислот тремя путями: подавляя активность ключевых ферментов синтеза нуклеиновых кислот; включаясь в молекулу ДНК или РНК; тормозя синтез аналогичного по структуре нуклеозида-метаболита.

3. Противоопухолевые антибиотики: аурантин, дактиномицин, хризомаллин, брунеомицин, рубомицин, карминомицин, митомицин С, блеомицин. Сложные по химической структуре, эти вещества нарушают в организме синтез ДНК и РНК.

4. Препараты растительного происхождения: колхамин, винбластин, винкристин. Они блокируют митотическую активность клеток опухолей. К числу химиотерапевтических агентов относятся также аспарагиназа — фермент, нарушающий метаболизм аспарагина, необходимого для жизнедеятельности опухолевых клеток, и хлоритин — препарат, являющийся селективным ингибитором функции коры надпочечников [3, 4, 7, 9, 10, 16 — 19].

Эффективность химиотерапевтического воздействия при различных формах злокачественных новообразований неодинакова, поэтому каждый врач независимо от его узкой специальности должен быть осведомлен о возможностях этого метода. Н. И. Переводчикова (1976), оценивая результаты лекарственного лечения различных злокачественных новообразований, делит последние на 3 группы.

1. Опухолевые заболевания, при которых одна химиотерапия может привести к излечению: хорионэпителиома матки, опухоль Беркитта, острый лимфобластный лейкоз у детей, семинома яичка.

2. Опухолевые заболевания, при которых химиотерапия дает выраженный клинический эффект: острый лейкоз у взрослых, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз, лимфо- и ретикулосаркома, миеломная болезнь, истинная полицитемия, опухоль Юинга и костная ретикулосаркома, рак молочной железы, предстательной железы, гортани, легкого (мелкоклеточный, недифференцированный), желудка, толстой и прямой кишки, яичника, тела матки, кожи; опухоль яичка неоднородного строения, опухоль Вильмса, нейробластома у детей, эмбриональная рабдомиосаркома, меланома, ангиогенная саркома, кортикостерома.

3. Опухоли, эффективность лечения которых химиопрепаратами незначительна или не изучена: глиобластома, ретинобластома, плоскоклеточный рак легкого, рак пищевода, поджелудочной железы, мочевого пузыря, шейки матки, влагалища и др.

В клинике химиотерапию опухолей надлежит проводить по тем же правилам, что и химиотерапию инфекций. Прежде всего следует помнить, что каждый противоопухолевый химиотерапевтический препарат имеет специфический спектр действия. Опухоли различных гистологических типов даже при тождественной локализации неодинаково чувствительны к лекарственной терапии. Так, при мелкоклеточном раке легкого ремиссии длительностью до 6 мес наблюдаются у 20—70% больных от лечения циклофосфаном и нитрозомочевинной. Плоскоклеточные формы рака менее чувствительны к комбинации этих веществ: лишь у 27% больных регистрируется ремиссия, и длится она до 2 мес. Аденокарцинома оценивается как опухоль, практически не реагирующая на химиотерапию [16]. Только тщательное ознакомление с инструкцией для применения антибластомного препарата позволяет определить целесообразность его назначения в каждом конкретном случае.

Эффективность химиотерапевтического воздействия обратно пропорциональна массе опухолевой ткани. Мнение о том, что лекарственная терапия предназначается лишь для тех больных, которым не может быть проведено хирургическое или лучевое лечение, является ошибочным [16]. Эффект лекарственных препаратов тем выше, чем раньше начато лечение. При опухолях больших размеров рекомендуется оперативное вмешательство паллиативного характера или локальная лучевая терапия, приводящие к уменьшению массы бластоматозной ткани.

Цитотоксические агенты противопоказаны больным в далеко зашедшей стадии заболевания, при выраженной кахексии, анемии, тяжелых поражениях паренхиматозных органов и сердечно-сосудистой системы. Для таких онкологических больных лечение высокоэффективными препаратами химиотерапевтического действия оказывается непосильной нагрузкой, так как требует интенсивной элиминации продуктов распада опухолевой ткани [16, 18].

Химиотерапевтическое воздействие эффективно только при строгом соблюдении рекомендаций для применения каждого лекарственного препарата, основанных на специфике фармакокинетики и механизма действия. Именно эти факторы определяют дозы и ритм введения в организм цитостатических агентов. Обычно курсы лечения повторяются или сменяются поддерживающей терапией. При недостаточных дозировке и длительности курса кратковременная задержка опухолевого роста может смениться его интенсификацией и ухудшением состояния больного.

После 1—2 курсов эффективной химиотерапии клетки опухоли (так же, как и микроорганизмы) могут приобретать устойчивость к лекарственному воздействию. Одним из путей преодоления этой устойчивости является комбинированное применение препаратов, которое в последние годы получило широкое распространение и признание. В основе разработки конкретных схем лежит потенцирование лечебного эффекта при назначении лекарств, эффективных при выбранной форме опухолевого процесса, имеющих различный механизм действия, влияющих на разные фазы клеточного цикла, веществ с разнонаправленными побочными эффектами [10, 12, 16, 18]. Желательно пользоваться конкретными комбинациями препаратов, которые изучены экспериментально и апробированы в специализированных онкологических клиниках. Так, при лечении рака молочной железы доказана эффективность схемы Купера: введение 5-фторурацила, метотрексата, циклофосфана, винкристина и преднизолона. Имеются и другие варианты схемы [16].

В клинической практике широко используется сочетание лекарственных средств с хирургическим или лучевым лечением. Большинство онкологов не сомневаются в целесообразности проведения до- и послеоперационной химиотерапии. В то же время не каждый противоопухолевый лекарственный препарат можно комбинировать с лучевой терапией без коррекции доз. Побочные эффекты алкилирующих соединений радиомиметического действия могут суммироваться с изменениями в организме, вызванными облучением, и привести к глубокому угнетению кроветворения. Поэтому сочетанную химио-лучевую терапию нужно проводить на основании конкретных рекомендаций, пользуясь веществами, не подавляющими гемопоэз.

Недостаточная избирательность действия противоопухолевых химиотерапевтических средств побуждает изыскивать методы введения, которые бы обеспечивали непосредственный или более тесный контакт применяемых препаратов с тканью опухоли. Так, внутрисполостное введение циклофосфана эффективно при раковом плеврите, тиофосамида — при асците, наблюдающемся при раке яичника. Лечебный эффект противоопухолевых веществ усиливается при их капельном введении в артерию, снабжающую кровью зону роста опухоли или ее метастазирования [18], при эндолимфатических инъекциях [16]. В профилированных онкологических учреждениях имеются специалисты, отлично владеющие техникой регионарной терапии.

Некоторые цитостатические препараты дают четко выраженный местный эффект. С одной стороны, это позволяет применять их в форме мази для локального воздействия на рак кожи, язвы бластоматозного происхождения. В последние годы на смену омаиновой мази, приводившей даже при местном применении к угнетению кроветворения, предложены малотоксичные мази, содержащие проспидин, 5-фторурацил, оливомицин. С другой стороны, при нарушении техники внутривенного введения местно действующие цитостатические агенты могут вызвать инфильтраты, некрозы, флебиты. При попадании препарата в подкожную клетчатку нужно ввести в зону инъекции изотонический раствор натрия хлорида. Для предупреждения флебитов непосредственно после химиотерапевтического агента в вену вводят 20 мл стерильного раствора натрия хлорида изотонической концентрации, и вену в месте укола после инъекции не зажимают.

Недостаточная избирательность действия химиотерапевтических антибластомных средств лежит в основе серьезных побочных эффектов, требующих специального контроля, а в ряде случаев — специфической медикаментозной терапии. Побочные эффекты первых противоопухолевых препаратов были в основном однотипны: их мишенями являлись нормальные ткани с высоким темпом пролиферации (кроветворная, эпителий желудочно-кишечного тракта) и паренхиматозные органы. Специфической особенностью многих лекарств с антибластомной активностью является возможность угнетения кроветворения на поздних сроках, после окончания курса лечения. Поэтому гематологический контроль с возможно более широким спектром показателей, характеризующих функцию кроветворной системы, необходим в течение длительного периода наблюдения за больным. Рекомендуется проводить анализы не реже 2 раз в неделю. Новые антибластомные препараты, действующие на опухоль более избирательно, проявляют иные по характеру и направленности побочные эффекты. Их применение требует использования адекватных методов клинического и лаборатор-

ного контроля различных функций. Так, антибиотик блеомицин может вызвать пневмонию, гиперкератозы, оливомицин — повышение температуры, тошноту, рвоту, проспидин — парестезии, гипотензию и т. п. [3]. Многие побочные эффекты химиотерапевтических агентов не требуют дополнительного назначения медикаментов и проходят после прекращения лечения. Однако при глубоком угнетении кроветворения приходится сокращать длительность курса, переливать цельную кровь, лейкоцитарную или тромбоцитарную массу, назначать стимуляторы кроветворения — пентоксил, метилурацил, лейкоген, натрия нуклеинат, витамины. Для ослабления или устранения рвоты назначают транквилизаторы и нейролептики.

Возможность опосредованного лекарственного воздействия на течение бластоматозного процесса была убедительно обоснована экспериментальными исследованиями школы Н. В. Лазарева [1, 12, 14]. Показано тормозящее влияние препаратов на рост и метастазирование опухолей, на бластомогенез при воздействии канцерогенных агентов, на эффективность лучевой и лекарственной терапии. Подтверждена концепция о том, что «любое звено ракового процесса, начиная с тех сдвигов в организме, которые еще только предшествуют канцерогенезу, но обычно необходимы для него, любой фактор в организме, влияющий на самый процесс бластомогенеза, любое явление в организме животного или человека, имеющее значение для роста и размножения бластомных клеток, для их диссеминации в организме, все они, как любой материальный процесс, протекающий в нашем теле, несомненно, в принципе могут быть объектом фармакологической регуляции» [12].

Плодотворность идеи о возможности опосредованного воздействия на опухолевый рост подтверждена клиническим применением адаптогена — экстракта элеутерококка — для повышения сопротивляемости организма к опухолевому росту и метастазированию. Опыт лечения онкологических больных левamisолом [12, 13] стимулирует дальнейшую оценку влияния на бластоматозный процесс новых лекарственных препаратов, регулирующих иммунореактивность. Доказана целесообразность лечения некоторых форм рака зимозаном [15]. Внедряется в клиническую практику иммунотерапия злокачественных опухолей вакциной БСЖ, разрабатываются методы получения специфических противораковых вакцин [6, 13].

К категории лекарств, опосредованно влияющих на рост опухолей, можно отнести также средства гормонотерапии, регулирующие темп роста гормонозависимых опухолей [8, 20], антикоагулянты, влияющие на метастазирование [14]. Высказывается мнение об опосредованном механизме некоторых эффектов химиотерапевтических средств [19].

Широкое применение при злокачественных новообразованиях нашел препарат бифунгин — экстракт чаги с добавлением солей кобальта. Не обладая специфическим противоопухолевым действием, он значительно улучшает общее состояние больных.

В комплексном лечении онкологических больных актуальной задачей является подбор средств симптоматической терапии для коррекции функциональных нарушений, вызванных ростом опухоли. Этот вариант лекарственного воздействия оказывается единственным при невозможности и неэффективности других видов лечения. Ценные и конкретные практические рекомендации, касающиеся симптоматического лечения больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях, даны в книге М. Л. Гершановича и М. Д. Пайкина (1980). В ней четко определено место симптоматической терапии онкологических больных и связанные с ней деонтологические проблемы, определена тактика при лечении кахексии и нарушений обмена, диспепсического, болевого синдромов, а также других осложнений, связанных с возникновением инфекции, воспаления, деструкции тканей.

Для правильного проведения лекарственной терапии онкологического больного от врача требуется специальная подготовка, умение маневрировать, используя как препараты, непосредственно влияющие на опухолевую ткань, так и лекарственные вещества, уменьшающие их побочные эффекты, а также средства гормоно-, иммуно- и неспецифической симптоматической терапии.

Основными путями повышения роли лекарственной терапии в лечении онкологических больных являются дальнейшая оптимизация методов использования имеющихся препаратов, а также создание новых лекарств целенаправленного воздействия на те формы злокачественных новообразований, которые резистентны к существующим лекарственным средствам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибластомогенные средства и лекарственная терапия предраковых заболеваний. Под ред. Н. В. Лазарева и С. Н. Нугманова. Алма-Ата, 1968. — 2. Белоусова А. К. Биохимические подходы к химиотерапии опухолей. Л., Медицина, 1965. —

3. Булкина З. П. Противоопухолевые препараты. Справочник. Киев, «Наукова думка», 1978.
4. Волкова М. А. Амбулаторное лечение и диспансеризация больных хроническими лейкозами. М., Медицина, 1979.
5. Гершанович М. Л., Пайкин М. Д. Симптоматическое лечение больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях. М., Медицина, 1980.
6. Кавецкий Р. Е. Реактивность организма и химиотерапия опухолей. Киев, «Наукова думка», 1975.
7. Клиническая онкология, т. 2. Под ред. Н. Н. Блохина и Б. Е. Петерсона. М., Медицина, 1979.
8. Лазарев Н. И. Гормонотерапия злокачественных опухолей. М., Медицина, 1968.
9. Ларионов Л. Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. М., Медгиз, 1962.
10. Лекарственное лечение опухолевых заболеваний. Под ред. К. Шеллеи, Ш. Экхарта, Л. Немета. Будапешт, АН Венгрии, 1975.
11. Лекарственные препараты, применяемые при заболеваниях системы крови. Под ред. В. А. Чернова. М., Медицина, 1971.
12. Материалы конференции по опосредованному воздействию на опухолевый процесс. Под ред. Н. В. Лазарева. Л., 1963.
13. Матэ Ж. Активная иммунотерапия рака, иммунопрофилактика и иммунореабилитация. М., Медицина, 1980.
14. Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия рака. Под ред. А. И. Сереброва и И. Ф. Греха. Л., Медицина, 1966.
15. Неспецифические стимуляторы реактивности организма и их применение в онкологии. Под ред. А. А. Стенгровица. Рига, «Зинатне», 1977.
16. Переводчикова Н. И. Клиническая химиотерапия опухолевых заболеваний. М., Медицина, 1976.
17. Система создания противоопухолевых препаратов в СССР и США. Под ред. Н. Н. Блохина и Ч. Г. Зуброда. М., Медицина, 1977.
18. Химиотерапия злокачественных опухолей. Под ред. Н. Н. Блохина. М., Медицина, 1977.
19. Чернов В. А. Цитостатические вещества в химиотерапии злокачественных новообразований. М., Медицина, 1964.
20. Эндокринная терапия злокачественных опухолей. Под ред. Б. А. Столла. М., Медицина, 1976.

Поступила 14 декабря 1981 г.

УДК 616—006.6—089.8—076.5

ОПЕРАЦИОННАЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА В ОНКОХИРУРГИИ

М. З. Сигал, Г. Н. Хайрутдинова

Кафедра онкологии Казанского ГИДУВа (зав.— заслуж. деят. науки РСФСР проф. М. З. Сигал) и Республиканский онкологический диспансер ТАССР (главрач— заслуж. врач РСФСР и ТАССР А. К. Мухамедьярова)

Реферат. Изучена информативность срочных цитологических операционных исследований в различных областях онкохирургии. Подытожены данные этих исследований во время 773 операций, в том числе 424 лапаротомий, 195 торакотомий и 154 других хирургических вмешательств. Гистологический контроль подтвердил достоверность цитологических заключений в 93,9%. В 11 случаях несовпадения цитологических и гистологических заключений в последующем установлена достоверность цитологического диагноза. Данные пункционной биопсии различных объектов операционного поля рекомендуются включать в качестве критериев для решения вопросов о показаниях к операции, объеме и плане хирургического вмешательства.

Ключевые слова: операционная цитологическая диагностика, пункционная биопсия.

Библиография: 2 названия.

Целесообразность микроскопических исследований во время операций была осознана уже вскоре после того, как определилась диагностическая информативность морфологических картин тканей при различных патологических процессах. Среди различных способов забора материала для цитологических исследований большое значение в клинической диагностике получила методика пункционной биопсии.

Пункционная биопсия во время операций применяется в нашей клинике систематически с 1963 г., а с 1972 г. она стала предметом специального изучения при хирургических операциях в различных анатомических областях [2]. Методика пункционной биопсии, применяющаяся нами, исключает аспирацию, которая существенно ухудшает качество цитологических препаратов [1]. Никаких осложнений пункции мы не наблюдали.

Преимущественно объектами операционной цитологической диагностики являются органы и образования, которые недоступны для пункционной биопсии в клинике. Эти объекты исследования обнажают при лапаротомиях и торакотомиях. Другую группу патологических очагов представляют поражения поверхностных локализаций: молочных желез, мягких тканей, лимфатических узлов, щитовидной, слюнных желез,