

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Д-р мед. наук В.М. Моисеенко, д-р мед. наук проф. О.Н. Волков

Термин «симптоматическое лечение» в онкологии предполагает «устранение тягостных проявлений (симптомов) заболевания, связанных с новообразованием и нередко с осложнениями» [Гершанович М.Л., Пайкин М.Д., 1980]. Понятно, что устранение симптомов заболевания не может существенно повлиять на продолжительность жизни пациентов. Однако, учитывая принципиальную неизлечимость местно-распространенного и метастатического рака ободочной кишки даже с помощью современных методов лекарственного лечения, устранение симптомов заболевания приобретает особую актуальность, в первую очередь потому, что способствует улучшению качества жизни.

По данным F.Brescia и соавт. (1990), при поступлении в стационар у больных распространенным раком ободочной кишки наиболее частыми жалобами являются: боли (36%), анорексия (34%), тошнота/рвота (30%), утомляемость (30%). Больные раком сигмовидной и прямой кишки чаще жалуются на боли (49%), утомляемость (32%) и анорексию (28%). При этом практически все больные испытывают слабость и утомляемость.

Симптомы, характерные для рака ободочной кишки на поздних стадиях, отчасти определяются локализацией первичной опухоли в проксимальной или дистальной части кишки:

Симптомы, характерные для рака левой половины ободочной кишки

- Запоры или поносы
- Боли в животе
- Кишечное кровотечение
- Слабость

Симптомы, характерные для рака правой половины ободочной кишки

- Неопределенные боли в животе
- Анемия (вследствие хронического микрокровотечения)
- Слабость, утомляемость
- Потеря массы тела

Для больных раком ободочной кишки с метастазами в печень, независимо от локализации первичной опухоли, характерны выраженная слабость, анемия, лихорадка, анорексия и кахексия.

Мы выбрали для данной статьи синдром усталости и анемию по той причине, что они присутствуют практически у всех больных, между тем, как показывает наш клинический опыт, коррекции их на практике уделяется мало внимания.

СИНДРОМ УСТАЛОСТИ (АСТЕНИЯ, УТОМЛЯЕМОСТЬ, СЛАБОСТЬ)

В отношении этого синдрома имеется терминологическая неопределенность. Для определения синдрома усталости используется также термин астении, утомляемости и слабости.

Синдром усталости является наиболее частым осложнением распространенного рака. На повышенную утомляемость жалуются 78–96% больных. Этот синдром является очень субъективным, и только человек, испытывающий его, может по-настоящему понять что это такое. Обычно у больных возникают трудности при описании этого состояния и используются такие термины, как «усталость», «слабость», «истощение», «тяжесть» и «замедленность». Врачами это состояние обычно обозначается как «астения», «слабость», «отсутствие энергии», «непереносимость физических нагрузок». Клинические проявления синдрома могут быть физическими, умственными и эмоциональными.

Острая усталость или утомляемость являются нормальным явлением и характеризуются быстрым появлением, преходящими симптомами и короткой продолжительностью. У здоровых людей кратковременный отдых обычно приводит к полно-

му восстановлению состояния. Процесс восстановления резко нарушается у онкологических больных. В этом случае развиваются хроническая усталость и утомляемость, которые обычно продолжаются неделями и месяцами, рецидивируют и не имеют тенденции к исчезновению. Влияние этого состояния на больного огромно. Прежде всего, на ощущение благополучия, ежедневную активность, отношения в семье и с друзьями, а также на восприятие лечения.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Точный механизм развития синдрома усталости неизвестен. Предполагается несколько возможных причин:

- пролонгированный экстремальный стресс, который испытывают большинство больных, сопровождается потерей большого количества энергии
- анемия является одним из основных симптомов рака и является причиной слабости и утомляемости, а также снижения качества жизни. *Влияние анемии во многом зависит от скорости её развития*, возраста больного, объема циркулирующей жидкости и степени выраженности сопутствующей патологии
- снижение запаса белков в скелетных мышцах вследствие повышенной продукции опухолью эндогенных цитокинов (в первую очередь опухоль-некротизирующего фактора и других). «Опустошенная» мышца требует от пациента большого дополнительного количества энергии для эффективного адекватного сокращения
- нейрофизиологические механизмы, в которых различают центральный и периферический компоненты. В центральном компоненте ключевую роль играет отсутствие мотивации, нарушение передачи сигнала в спинном мозге и изменение функции клеток гипоталамической области. Периферический компонент обусловлен ослаблением трансмиссии сигнала в области нервно-мышечных соединений. Оба компонента могут одновременно определять развитие этого состояния у одного больного
- противоопухолевое лечение (операция, химиотерапия, лучевая терапия, биотерапия)
- факторы питания (энергетические потребности организма превосходят поступление энергетических источников). Это происходит в трех случаях: ослабление способности перерабатывать должным образом поступающие продукты (нарушение углеводного, белкового и жирового обменов), увеличение энергетических потребностей организма (лихорадка, одышка, потребление опухолью большого количества энергетических материалов, гиперметаболическое состояние, связанное с ростом опухоли) и нарушение поступления энергетических источников (анорексия, тошнота, рвота, поносы, кишечная непроходимость)
- психологические факторы. Прежде всего депрессия, которая в выраженной форме наблюдается у 15–25% онкологических больных. Состояние депрессии проявляется летаргией и ощущением безнадежности положения. Все это усугубляется беспокойством за свое состояние и страхом смерти
- лекарственные препараты, прием которых может сопровождаться развитием синдрома усталости (нар-

котические анальгетики, антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы, антигистаминные препараты и бета-блокаторы).

- Другие причины (боли, расстройство сна, гипоксия и т. д).

В каждом отдельном случае оценить значимость того или другого фактора достаточно сложно, ибо часто они действуют в комплексе.

Клиническая картина синдрома усталости включает:

- жалобы на общую слабость, тяжесть в нижних конечностях
- снижение внимания и способности к концентрации
- снижение мотиваций или интереса к проявлению обычной активности
- бессонница или сонливость
- отсутствие чувства свежести и отдыха после сна
- ощущение потребности предпринимать усилия для преодоления сниженной активности
- выраженная эмоциональная реактивность
- сложности в выполнении ежедневных заданий, обусловленные усталостью
- постоянные проблемы с короткой памятью
- усталость, сохраняющаяся в течение нескольких часов после физических усилий.

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ

1. Тщательный опрос с целью определения продолжительности и выраженности синдрома усталости, а также характера противоопухолевого и симптоматического медикаментозного лечения.
2. Клиническое обследование с целью выявления каких-либо отклонений, в том числе неврологических и признаков анемии.
3. Анализ периферической крови с целью определения уровня гемоглобина, показателя гематокрита, числа эритроцитов, электролитных нарушений (соотношение калия, натрия, кальция, магния).
4. Анализ возможных метаболических отклонений (белки сыворотки, функция печени и почек).

ЛЕЧЕНИЕ

Так как окончательной ясности в этиопатогенезе синдрома слабости и усталости у больных раком нет, то рекомендации по его лечению в значительной степени сводятся к выявлению потенциальных причинных факторов у каждого больного. Например:

- в случае сочетания синдрома усталости и более следует сменить анальгетик или подобрать дозу, которая не будет сопровождаться подобным осложнением;
- в случае сочетания с анемией – провести гемотрансфузию, ввести препараты железа с витаминами или эритропоэтин-альфа;
- в случае сочетания с депрессией – назначить антидепрессанты и психостимуляторы.

Если конкретный причинный фактор синдрома усталости выявить не удалось, то рекомендуется следующая лечебная тактика:

- *лечение стресса*, который в той или иной степени имеется у всех больных. Это включает обеспечение психологической поддержки со стороны близких и друзей, ауто-тренинг, релаксирующие упражнения, а также использование транквилизаторов и антидепрессантов.

Чрезвычайно важно также обеспечение полноценного сна.

- *физические упражнения.* В качестве лечебного метода для синдрома усталости рекомендуются упражнения (в первую очередь, прогулки с умеренной нагрузкой), которые способны улучшать общее физическое состояние больных, психологический настрой и качество жизни. Упражнения также способны положительно влиять на эмоциональный уровень, снижая депрессию, путем увеличения продукции эндорфинов. При ослабленном состоянии больных нагрузки, естественно, должны быть минимальными и ограничиваться элементарными попытками самообслуживания.

- *программы дозированной активности и отдыха,* рекомендуемые некоторыми исследователями, должны разрабатываться индивидуально. Однако очевидно, что чередование активности и отдыха позволяет предупредить развитие этого синдрома. Ограничение активности без необходимости, продолжительное пребывание в постели приводят к потере мышечного тонуса и силы и усугубляют синдром усталости. Нетренированные мышцы теряют способность адекватно утилизировать кислород и поэтому для адекватной работы требуют больше усилий и кислорода. По этой причине больным необходимо рекомендовать 20–30-минутные прогулки на свежем воздухе, за которыми должен следовать период отдыха. Однако они должны быть разумно спланированными и посильными.

- *лекарственное лечение.* Несмотря на то, что синдром усталости достаточно часто наблюдается у онкологических больных, число клинических исследований, посвященных его фармакологической коррекции, ограничено. Считается доказанным, что психостимуляторы в низких дозах (амфетамин, кофеина-бензоат натрия, мезокарб) достаточно эффективны у больных, страдающих от подавленного настроения, сниженного тонуса, слабости и пониженного внимания. Психостимуляторы способны индуцировать состояние благополучия, нормализовывать аппетит и снижать усталость. Кроме того, эти препараты могут ослаблять седативный эффект наркотиков, при этом, в отличие от антидепрессантов, их действие развивается очень быстро. Однако применение психостимуляторов сопровождается характерными побочными явлениями в виде бессонницы, эйфории и лабильности настроения. Высокие дозы и длительное применение способны вызывать нежелательную анорексию, эйфорию и сердечные осложнения. Поэтому их суточная доза должна быть разделена на 2 приема – только утром и в обед – в связи с возможным нарушением сна при вечернем приеме. Могут также использоваться общетонизирующие препараты растительного происхождения (леuzea, женьшень, лимонник, пантокрин, элеутерококк, гуарана). Не следует забывать о кортикостероидах (преднизолон 15–20 мг/сут, р.о.), которые также могут использоваться с этой целью.

Анемия

Анемия – снижение количества эритроцитов или гемоглобина в результате кровопотери, нарушенного образования эритроцитов, их усиленной деструкции или какого-либо сочетания этих причин.

Термин «анемия» часто неправильно используется

как диагноз, правильнее считать анемию синдромом – комплексом симптомов или их проявлений.

Механизм развития анемии. При распространенном раке ободочной кишки развитие анемии может иметь несколько механизмов:

1. Кишечное кровотечение (острое и хроническое).
2. Хронические воспалительные процессы.
3. Снижение продукции эритроцитов вследствие низкого уровня эритропоэтина (патология или опухолевое поражение печени и почек, а также продукция опухолью опухоль-некротизирующего фактора или интерлейкина-1).
4. Нарушение метаболизма железа вследствие продукции опухолью ряда цитокинов (опухоль-некротизирующий фактор, интерферон-гамма, интерлейкин -1 и -6, трансформирующий фактор роста-бета).
5. Следствие ранее проведенного лечения (операция, лучевая терапия, химиотерапия, биотерапия).
6. Инфильтрация опухолью костного мозга.

Очевидно, что анемия у больных распространенным раком ободочной кишки часто может быть вызвана кишечным кровотечением. Но это далеко не всегда основная причина, особенно при локализации рака в правом фланге и метастатическом поражении печени.

В настоящее время причинная роль избыточной продукции ряда цитокинов в развитии анемии у больных раком не вызывает сомнений. Одним из наиболее важных цитокинов является опухоль-некротизирующий фактор, уровень которого в крови повышается у многих больных. В экспериментах на животных введение цитокина приводит к характерным для злокачественных опухолей нарушениям метаболизма железа и анемии. Считается доказанным, что интерлейкин-1, -6 и трансформирующий фактор-бета также вызывают значительное подавление эритропоэза у больных.

По этой причине анемия у больных раком называется «цитокин-ассоциированным синдромом», при котором взаимодействие многих цитокинов сопровождается подавлением эритропоэза и нарушением метаболизма железа. Для того, чтобы подчеркнуть роль цитокинов в генезе этого состояния, некоторые исследователи предлагают даже термин для определения анемии у больных раком как «цитокин-ассоциированная анемия».

У многих больных точный механизм развития анемии определить достаточно сложно, потому что, как правило, он бывает комплексным.

Клиника

Анемия сопровождается синдромом усталости – ощущением слабости или снижением физических и умственных возможностей, которые не восстанавливаются после отдыха. Дополнительными симптомами анемии являются *головные боли, головокружение, шум в ушах, «мелькание мушек» перед глазами, боли в грудной клетке, одышка, сердцебиение, тошнота, депрессия.* Клиническая симптоматика зависит от степени выраженности анемии. Но даже больные с легкой и умеренной анемией могут испытывать те или иные клинические её проявления. Эти симптомы негативно влияют на качество жизни больных, включая профессиональную, социальную и прочую активность. Установлено, что уже

при уровне гемоглобина < 120 г/л наблюдается появление синдрома усталости, снижение как физического, так и функционального ощущения благополучия, а также снижение качества жизни. Между тем терапевтические мероприятия, приводящие к повышению уровня гемоглобина, резко улучшают качество жизни больных, их способность и возможность к активному участию в жизни семьи и даже работе. Причем при анализе улучшения качества жизни с каждым последующим увеличением уровня гемоглобина на 10 г/л установлено, что наибольший эффект наблюдается при повышении уровня гемоглобина со 110 до 120 г/л.

Обследование больных предполагает:

- опрос с целью выявления перечисленных выше жалоб и сроков их появления
- физикальное обследование (бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия, метастатическое поражение печени)
- анализ крови (снижение гемоглобина, эритроцитов, показателя гематокрита, ретикулоциты)
- биохимический анализ крови (уровень билирубина, прямого, непрямого).

Предлагается следующая схема для первоначальной оценки причин анемии:

Кровотечение	Гипофункция костного мозга	Гемолиз
Клинические признаки кишечного кровотечения или положительный гемоккульный тест	снижение числа ретикулоцитов признаки гипофункции при исследовании костного мозга	увеличение числа ретикулоцита увеличение уровня билирубина патологические формы эритроцитов

ЛЕЧЕНИЕ

Успех лечения анемии у больных раком ободочной кишки зависит во многом от правильности определения причин возникновения этого осложнения: кровотечение, поражение костного мозга, хроническое воспаление и снижение ответа на эндогенные эритропоэтины. Путем опроса, клинического обследования и анализа лабораторных данных клиницисту в каждом конкретном случае следует определить причины анемии и с учетом этого выбрать оптимальный терапевтический подход.

Когда причины не определены и нет специфического лечения, то терапия является сугубо симптоматической. Это предполагает:

- трансфузии крови и гемокомпонентов
- введение эритропоэтина-альфа
- терапию препаратами железа, витамином В₁₂, фолиевой кислотой
- лечение очагов хронической инфекции (антибактериальная терапия).

Трансфузии крови и эритроцитов являются наиболее часто используемым способом лечения анемии. Несомненным достоинством этого метода является быстрое достижение терапевтического эффекта и уве-

личение уровня гемоглобина, что сопровождается исчезновением характерных для анемии симптомов. При этом вероятность развития тех или иных осложнений невысока.

Когда следует переливать кровь или эритроцитарную массу больным распространенным раком ободочной кишки с анемией? Общепринято, что гемотрансфузия показана при снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л. Однако в случае хронической, постепенно развивающейся анемии у больного может не быть характерных клинических симптомов, обусловленных развитием этого осложнения (слабость, одышка и тахикардия при незначительной физической нагрузке) даже при таком низком его значении. В этом случае от гемотрансфузии можно воздержаться и проводить терапию с учетом причинных факторов анемии (эритропоэтин-альфа, препараты железа, витамин В₁₂, фолиевая кислота). В то же время у некоторых больных развернутая клиническая картина анемии может быть и при уровне гемоглобина выше 80 г/л. Очевидно, что в этом случае целесообразность проведения трансфузии крови не вызывает сомнений. Предложенная схема, несомненно, упрощена. В реальной жизни клиницисту приходится сталкиваться с более сложными ситуациями, когда трудно дифференцировать причинно-следственные связи. Например, сочетание умеренной анемии у больного раком ободочной кишки с метастазами в легкие или асцитом. Последние, нарушая легочную экскурсию и оксигенацию крови, способны усугублять клинические проявления анемии. Но даже в этом случае коррекция подобного осложнения, наряду, например, с эвакуацией асцита, может привести к улучшению самочувствия больного.

Переливание крови и её компонентов является очень старым высокоэффективным методом, однако переливание сопровождается риском возникновения аллергических реакций, заражения гепатитом В и С, СПИДом, а также потенциальным развитием иммуносупрессии и повышением содержания железа.

В связи с этим большие возможности открывает использование эритропоэтина-альфа. Это гормон, который эндогенно продуцируется в почках (90%) и печени (10%) в ответ на анемию и снижение парциального давления кислорода в крови. Эритропоэтин селективно стимулирует ранние предшественники эритроцитов в костном мозге и повышает его пролиферативную активность. В ответ на это восстанавливается доставка кислорода к тканям и исчезают характерные для анемии симптомы. Причем повышение уровня гемоглобина при лечении эритропоэтином отмечается у 50–60% больных.

Эритропоэтин в целом хорошо переносится больными. К числу характерных побочных эффектов относятся: гипертензия, дефицит железа в сыворотке, аллергические реакции, понос. Следует учитывать, что потенциально эритропоэтин-альфа способен стимулировать прогрессирование миелолейкоза.

Эритропоэтин-альфа (эритростим) рекомендуется в дозе 50–100 МЕ/кг массы тела в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 2 мин 3 раза в неделю или эпоэтин-альфа (эпрекс) в дозе 150–300 ед/кг подкожно или внутривенно (в виде инфузий про-

должительностью не менее 2 мин) 3 раза в неделю. Лечение проводится до повышения уровня гемоглобина более 100–120 г/л. Поддерживающая терапия может проводиться постоянно в 50% дозе или повторными циклами с интервалом в 4–5 нед. Указанную терапию эритропоэтином целесообразно дополнять препаратами железа, витамином В₁₂ и фолиевой кислотой, которые необходимы для полноценного эритропоэза.

Гемотрансфузии и применение эритропоэтинов не

являются альтернативными методами лечения анемии у больных диссеминированным раком. Более того, очевидна целесообразность их комбинированного использования, так как с помощью первого удастся получить быстрый лечебный эффект при выраженной анемии (менее 80 г/л) продолжительностью 10–14 дней, а с помощью повторных введений эритропоэтина удастся закрепить успех, а также предупредить рецидивы её появления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гершанович МЛ, Пайкин МД. Симптоматическое лечение больных злокачественными новообразованиями в далеко зашедших стадиях. – М.: Медицина, – 1980. – 197 с.
2. Brescia FJ, Adler D, Gray et al. Hospitalized advanced cancer patients: a profile. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5:221
3. Bunn F. Anemia. In: HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE, 12th ed./ editors by J.D.Wilson, E.Braunwald, K.J.Isselbacher, et al.; McGraw-Hill, Inc., NY, 1991, p.344-348
4. Cohen A, Minsky B, Schilsky R. Cancer of the colon. In: *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 5th ed./ Ed. By V. DeVita, S.Hellmann, S.Rosenberg; Chapter 32, pp.971-1251, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997
5. PDQ – NCI's Comprehensive Cancer Database. Supportive care summaries for health professionals. *Fatigue*. 1999
6. Rosenbaum E H, Rosenbaum IR *The Fatigue Program For The Primary Side-Effects Of Cancer Therapy*. Cancer Supportive Care, Somerville House, Toronto, 1998
7. Rosenbaum E. H. *The anemia programme*. Cancer Supportive Care, Somerville House, Toronto, 1998
8. Saba H.I. Anemia in cancer patients: Introduction and Overview. *Cancer Control Journal. Suppl.* Vol.5, 2,
9. Spivak J.L. A physiologic basis for the pharmacologic use of recombinant erythropoetin. *Cancer Control Journal. Suppl.* Vol.5, 2,
10. Zuckerman K.S. Hematopoietic abnormalities in patients with cancer. *Cancer Control Journal. Suppl.* Vol.5, 2,