

# КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ И НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

В.А. Титова, Ю.М. Крейнина, А.Н. Шипилова, Л.Н. Шевченко, В.Ю. Петровский  
ФГУ РНЦРР, Москва

## COMPLEX INTRAVENOUS OR LOCAL OZONE AND LOW-INTENSE LASER THERAPY IN CORRECTION OF MALIGNANT TUMORS MULTIMODAL TREATMENT COMPLICATIONS

V.A. Titova, A.N. Shipilova, J.M. Kreynina, L.N. Shevchenko, V.U. Petrovsky  
Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow

*Multimodal programs are the perspective trend in different malignant tumors treatment but increasing risk of combined complications may influence negatively on the results. Ozone therapy and low-intense laser therapy are perspective methods for complication treatment and prevention as they show their own antibacterial, analgesia and detoxing activity in experiment.*

*To form the algorithm and to evaluate the results of intravenous and local ozone applications plus low-intense laser (LILT) therapeutic complex used in treatment and prevention of malignant tumors multimodal treatment complications.*

**Key words:** ozone therapy, low-intensed laser, GYN tumors, oral cancer

Проблема поиска эффективных, безопасных и экономически рентабельных методов лечения по сей день остается одной из самых актуальных задач в онкологии. Благодаря совершенствованию терапевтических технологий расширились показания к многокомпонентному лечению больных со злокачественными новообразованиями всех локализаций вне зависимости от стадии и распространенности опухолевого процесса, что наряду с улучшением показателей выживаемости закономерно повлекло за собой рост частоты и степени тяжести осложнений, которые в большинстве случаев становятся лимитирующим фактором продолжения специальной терапии. Их эффективная коррекция является важнейшей задачей, сравнимой по своему значению с подбором адекватной программы противоопухолевого лечения.

Для предупреждения развития осложнений комбинированного и комплексного лечения и их коррекции необходимо, как правило, использовать целый ряд разнонаправленных средств — антибиотиков, гемостимуляторов, иммуномодуляторов, адаптогенов, дезагрегантов, антикоагулянтов, биопротекторов, ферментов, сорбентов, антиэметиков, высокомолекулярных декстранов, солевых растворов, вазокардиальных и других препаратов. Данный способ терапии имеет ряд недостатков, главный из которых — полипрогамазия, которая на фоне многокомпонентного и высокотоксичного противоопухолевого лечения вдвойне опасна.

В связи с этим обращают на себя внимание немедикаментозные способы лечения, обладающие достаточной эффективностью и минимумом собственных побочных эффектов. К категории

последних, представляющих интерес с клинических позиций, с точки зрения экономичности и возможности широкого внедрения в практическое здравоохранение, относятся озонотерапия и терапия низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ). Основанием для применения озона в терапии ранних и поздних осложнений многокомпонентных программ лечения злокачественных опухолей явились данные о механизмах его воздействия: прямом бактерицидном, фунгицидном и вируцидном, противовоспалительном, обезболивающем, дезинтоксикационном, противогипоксическом и иммуномодулирующем [1, 2].

НИЛИ до последнего времени не находило широкого применения в онкологии, что объяснялось отсутствием достоверных данных о его влиянии на опухолевую прогрессию. Результаты исследований последнего десятилетия свидетельствуют о том, что при адекватном подборе режимов и доз терапия НИЛИ способствует улучшению результатов лекарственного, лучевого и оперативного лечения онкологических больных [3, 4].

Таким образом, назрела необходимость и возможность формирования терапевтического комплекса на основе сочетанного использования озонотерапии и лазеротерапии для профилактики коррекции комбинированных осложнений, возникающих при реализации многокомпонентных программ лечения злокачественных опухолей различной локализации.

**Цель исследования** — формирование алгоритма и оценка результатов применения комплекса озонотерапия + НИЛИ в коррекции осложнений многокомпонентного лечения злокачественных опухолей различных локализаций.

## Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 195 пациенток в возрасте 28—90 лет, у которых в период с 2005 по 2008 г. на фоне комплексного химиолучевого и комбинированного лечения злокачественных новообразований различных локализаций были применены различные виды озонотерапии и терапии НИЛИ. Из них у 147 (75,8%) больных терапевтический комплекс озон + НИЛИ использовали в ходе лечения гинекологических опухолей, в том числе у 113 (58,3%) больных раком шейки матки Ib—IIIb стадий — у 65 (33,5%) — в процессе комбинированного, у 23 (11,9%) — комплексного, у 25 (12,9%) — химиолучевого лечения; у 23 (11,9%) пациенток с раком тела матки Ib—IIIb стадий — у 18 (9,3%) — в ходе комбинированного, у 5 (2,6%) — комплексного лечения; у 11 (5,7%) больных раком вульвы в процессе лучевого ( $n=6$ , 3,1%) и химиолучевого ( $n=5$ , 2,6%) лечения. Также терапию озоном провели 40 (20,6%) пациенткам с опухолями органов полости рта II—IV стадий и 8 (3,6%) — в ходе органосохраняющего комплексного лечения рака молочной железы I—III стадии с применением брахитерапии.

У 139 (71,3%) больных с гематологическими и желудочно-кишечными осложнениями I—III степени терапевтический комплекс озон + НИЛИ включал в себя курс из 10—15 внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 1—6 мг/л и 5, 8 или 10 сеансов надвенозной чрескожной терапии НИЛИ с использованием портативной полупроводниковой лазерной установки с диодной накачкой, импульсным лазерным

излучением с длиной волны 0,67 мкм, выходной мощностью лазерного излучения 0,01—0,1 Вт и чередованием 5 режимов воздействия с различной длительностью и девиацией импульсов за 1 сеанс.

Местная или локальная озонотерапия с применением орошений, инстилляций, полосканий озонированной дистиллированной водой с концентрацией озона в жидкости 5—30 мг/л и инсуффляций озонкислородной смеси с концентрацией озона 30—60 мг/л в сочетании с местным воздействием импульсным НИЛИ с длиной волны 0,67 и 1,06 мкм и чередованием за сеанс 3—6 режимов воздействия проведена 164 (84,1%) больным: 91 (55,5%) пациентке — посредством орошений влагалища и с помощью аппликаций озонированного масла в виде тампонов по поводу эпителии-

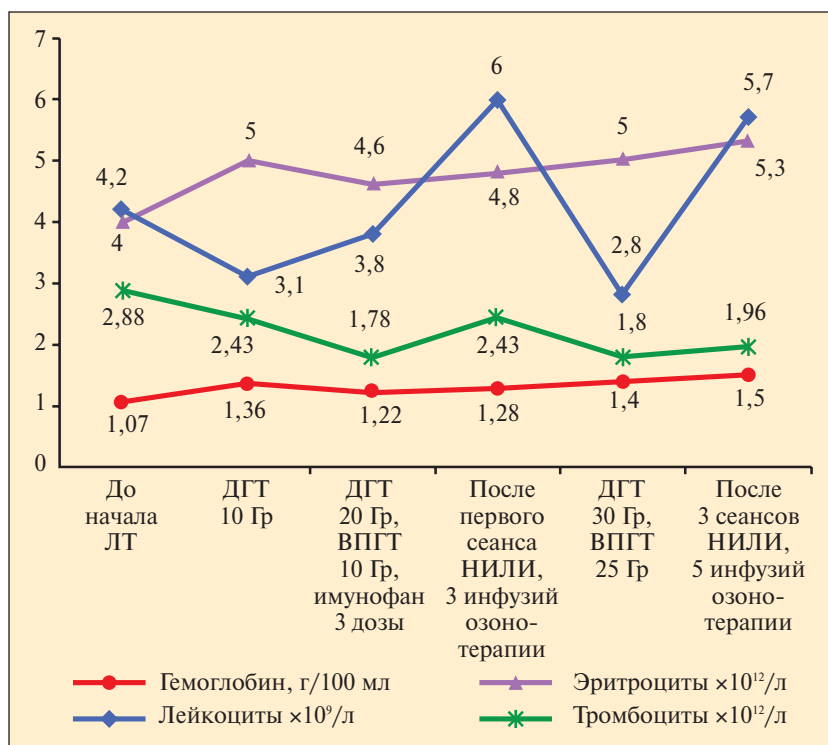


Рис. 1. Гемограмма больной, получающей комплекс реабилитационных мероприятий с положительным эффектом. ЛТ — лучевая терапия, ДГТ — дистанционная  $\gamma$ -терапия, ВПГТ — внутритканевая  $\gamma$ -терапия

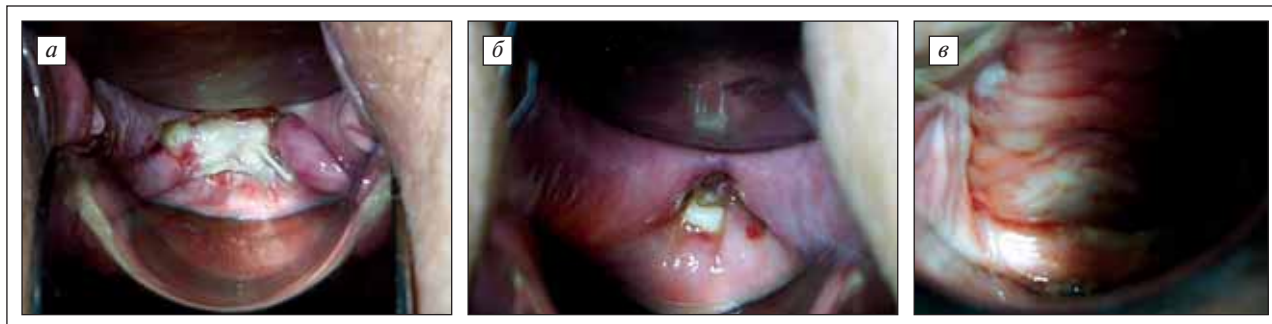
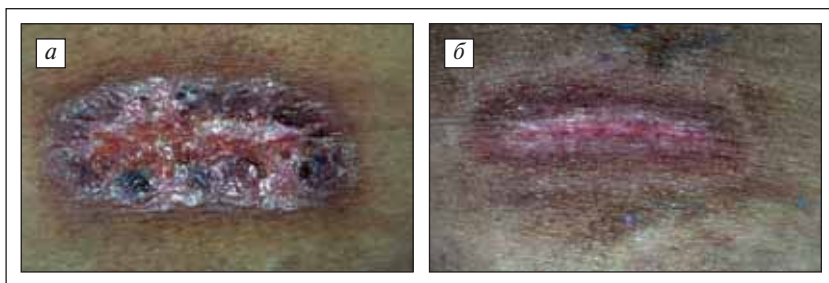


Рис. 2. Радиоэпителиит влагалища: а — до терапии комплексом озон + НИЛИ; б — после 5; в — после 10 процедур озон + НИЛИ



**Рис. 3.** Лучевой эпидермит III степени: а — до терапии комплексом озон + НИЛИ; б — после 7 процедур озон + НИЛИ

тов в куполе влагалища и на шейке матки, у 25 (27,4%) — в сочетании с местным воздействием НИЛИ на слизистую влагалища и шейки матки; 38 (41,7%) больных из этого числа также получали 5–10 ежедневных ректальных инфузий в связи с развитием энтероколита и/или ректита, 12 (31,5%) из них — в сочетании с местным воздействием НИЛИ на перианальную область; 40 (24,4%) пациенткам по поводу эпителиитов поло-

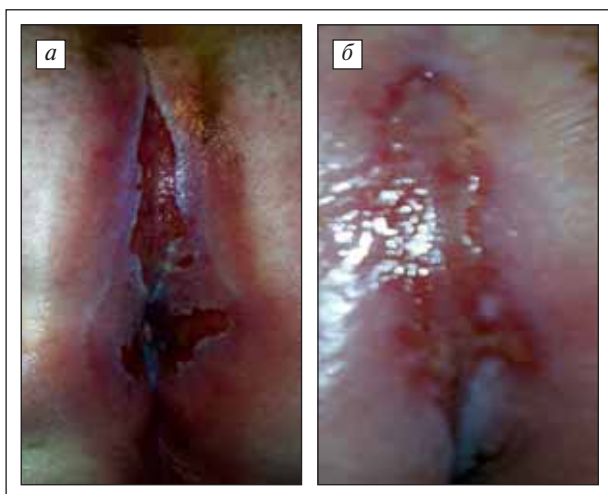
сти рта назначена местная озонотерапия в виде полосканий озонированной дистиллированной водой с последующим воздействием импульсным НИЛИ и аппликациями озонированного масла на зоны поражения; 18 (10,9%) — местное воздействие импульсным НИЛИ с длиной волны 1,06 мкм с орошениями озонированной дистиллированной водой и аппликациями озонированного масла по поводу вялогранулирующих послеоперационных ран, у 12 (66,7%) из них местное воздействие НИЛИ сочеталось с надвенозной терапией НИЛИ; 15 (9,1%) больных подверглись местному воздействию НИЛИ по поводу лучевых эпидермитов с последующими аппликациями озонированного масла, у 9 (60%) из них местное воздействие сочеталось с надвенозным лазерным облучением крови.

#### Результаты

Общий положительный эффект терапевтического комплекса в различных видах и сочетаниях зарегистрирован у 145 (74,4%) больных.

Системная озонотерапия в сочетании с надвенозной терапией НИЛИ оказалась эффективной у 93 (67,6%) пациенток при нарушениях со стороны всех ростков кроветворения (анемии, тромбоцитопении, лейко-, лимфопении I–II степени), причем у всех больных этой группы уже после 3 процедур отмечены увеличение содержания гемоглобина в эритроците, рост числа мегакариоцитов, повышение уровня лейкоцитов (рис. 1). У 64 (68,8%) пациенток этой группы дальнейшей коррекции гематологических показателей не потребовалось до окончания курса ЛТ, у 29 (31,2%) — эффект носил временный характер, что обусловило назначение гемостимулирующих препаратов к концу курса ЛТ. У 39 (41,9%) пациенток наблюдались улучшение общего самочувствия, уменьшение слабости, тошноты, нормализация температуры тела, появление аппетита. У 43 (46,2%) больных, получивших неоадьювантную химиотерапию в рамках комплексного или химиолучевого лечения, применение терапевтического комплекса озон + НИЛИ с профилактической целью уже на начальном этапе облучения позволило реализовать запланированный курс ЛТ в полном объеме. У этих пациенток отмечены меньшая степень гематологических, кардиоваскулярных, гастроинтестинальных и общетоксических осложнений, обычно I, и возникновение их к моменту завершения курса ЛТ, что позволило провести лечение без перерывов и редукции доз.

Системное воздействие комплекса озон + НИЛИ в процессе реализации химиотерапевтиче-



**Рис. 4.** Влажный эпидермит межъягодичной складки: а — до терапии комплексом озон + НИЛИ; б — после 6 процедур озон + НИЛИ



**Рис. 5.** Влажный эпидермит паховой области: а — до терапии комплексом озон + НИЛИ; б — после 6 процедур озон + НИЛИ



ского компонента химиолучевого лечения у 33 (35,5%) больных позволило свести к минимуму развитие кардиоваскулярных и гастроинтестинальных осложнений. Ни у одной пациентки не выявлено отрицательной динамики со стороны электрокардиографических показателей, не потребовалось эскалации доз антиэметиков, кортикостероидов. К сожалению, нами не зафиксировано уменьшения частоты и степени тяжести лейкопении в исследуемой группе, однако сроки постхимиотерапевтической реабилитации сократились в среднем на 4—7 дней, что позволило всем больным этой группы провести полихимиотерапию с соблюдением сроков, без дополнительных перерывов и редукции доз цитостатиков.

Местное воздействие озоном и НИЛИ дало положительный эффект у 113 (68,9%) пациенток. У 69 (75,8%) больных из 91 положительные результаты зафиксированы в виде двукратного (с 18—21 до 10—12 дней) сокращения сроков эпителизации купола влаглязика (рис. 2), восстановления биоценоза влаглязика без применения местной/ системной антибактериальной и эубиотической терапии.

Ректальные инсуффляции озона продемонстрировали свою эффективность у 29 (76,3%) из 38 пациенток в виде купирования симптомов энтероколита/ректита I—II степени, в среднем после 3—5-й процедуры, без применения симптоматических антидиарейных препаратов, благодаря чему курс радикальной сочетанной ЛТ и химиолучевого лечения был проведен в полном объеме без перерывов.

Высокая эффективность зафиксирована при терапии лучевых эпидермитов I—III степени во всех случаях (рис. 3—5). У 4 (26,7%) больных с явлениями влажного эпидермита полная эпителизация зоны поражения была достигнута в среднем за 5—7 процедур, у остальных 11 (73,3%) пациенток — после 10 процедур местной озонотерапии + НИЛИ, причем у 1 из них имел место эпидермит III степени, развившийся на фоне декомпенсированного сахарного диабета.

У всех 8 больных, находящихся в процессе комплексного лечения рака молочной железы, получавших местное воздействие озоном и НИЛИ по поводу возникновения осложненных или вялогранулирующих послеоперационных ран на предлучевом этапе и в связи с развитием лучевых эпидермитов I—II сте-

пени зафиксированы выраженный противовоспалительный, противоотечный и репаративный эффект и сокращение сроков эпителизации в среднем на 1—2 нед (рис. 6).

У 40 пациенток с опухолями полости рта местное воздействие озоном и НИЛИ начиналось при появлении первых симптомов радиоэпителиита в процессе проведения ДГТ и на ранних сроках послеоперационного периода после выполнения ВТГТ. В 29 (72,5%) случаях отмечен положительный объективный и субъективный эффект — более позднее развитие пленчатого лучевого эпителиита и купирование его симптомов в течение 7—10 дней против традиционных 14—18 дней, выраженное анальгезирующее, противоотечное, противовоспалительное действие (рис. 7).

Переносимость терапии озоном и НИЛИ была удовлетворительной. Аллергических реакций, ухудшения гемодинамических показателей не зарегистрировано. При системной озонотерапии 28 (20,1%) из 139 пациенток субъективно отмечали головокружение, сонливость, подташнивание в процессе и/или сразу после инфузий. В дальнейшем при проведении системной озонотерапии у данных больных были снижены концентрации озона и скорость инфузии. При системном воздействии НИЛИ только у 1 (0,7%) пациентки имело место снижение АД до 90/60 мм рт. ст., сопровождавшееся выраженной слабостью, головокружением и потребовавшее прекращения терапии НИЛИ.

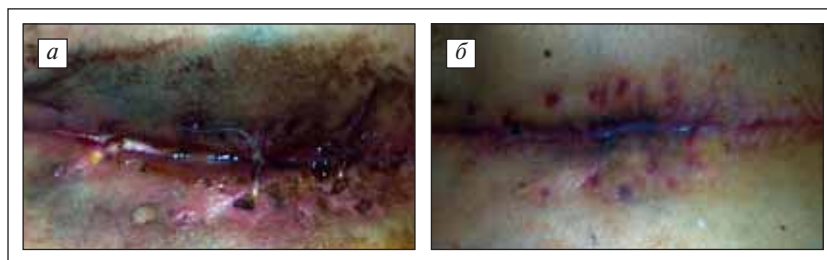


Рис. 6. Послеоперационная рана: а — до терапии комплексом озон + НИЛИ; б — после 5 процедур озон + НИЛИ

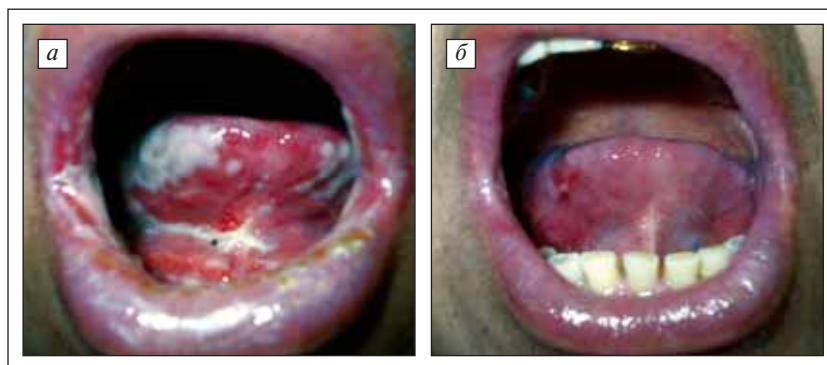


Рис. 7. Радиоэпителиит слизистой полости рта III степени: а — до терапии комплексом озон + НИЛИ; б — после 10 процедур озон + НИЛИ

Таким образом, включение комплекса озон + НИЛИ в терапевтические схемы, используемые для профилактики и терапии ранних осложнений многокомпонентных программ лечения, позволяет уменьшить частоту и тяжесть уже возникших осложнений, время терапии, сократить

перерывы в специальном лечении, соблюсти сроки проведения последнего, снизить фармакологическую нагрузку. Кроме того, данный комплекс отличается простотой, хорошей переносимостью, эффективностью и относительной экономичностью.

**РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб., 2002. с. 25—55.
2. Гусев Л., Балакирев С., Иванова Ж., Шушкова Е. Низкоинтенсивные лазеры. Вместе против рака (электронная версия) 1999;(4).
3. Миненков А.А., Филимонов Р.М., Покровский В.И. и др. Основные принципы и тактика озонотерапии. Пособие для врачей. М., 2001.
4. Beck E.G. Ozone in preventive medicine. In: International Ozone Association, ed. Proceedings Ozone in Medicine, 12th World Congress of the International Ozone Association. May 15—18, 1995, Lille France: Instaprint, Tours 1995. p. 55—62.
5. Важенин А.В., Воронин М.И., Гюлов Х.Я. и др. Способ лечения рака кожи и слизистых оболочек. Изобретение. Патент РФ RU2286814. Челябинск, 2005.
6. Конторщикова К.Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии. Материалы научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине». Н. Новгород, 1995. с. 8—15.

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ**

**А.М. Бейшембаев<sup>1</sup>, В.А. Хайленко<sup>1</sup>, Н.В. Любимова<sup>2</sup>,  
Ю.Г. Паяниди<sup>2</sup>, О.А. Анурова<sup>2</sup>, О.Н. Стрельцова<sup>2</sup>, К.И. Жордания<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Кафедра онкологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; <sup>2</sup>ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**RECURRENT OVARIAN GRANULOSA CELL TUMORS: DIAGNOSIS AND TREATMENT**

**A.M. Beishembayev<sup>1</sup>, V.A. Khailenko<sup>1</sup>, N.V. Lyubimova<sup>2</sup>, Yu.G. Payanidi<sup>2</sup>, O.A. Anurova<sup>2</sup>, O.N. Streltsova<sup>2</sup>, K.I. Zhordania<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Oncology, Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Recurrent ovarian granulosa cell tumors (OGCT) occur in 20-40% of cases. The low incidence of OGCT and the specific features of their clinical course highly hamper the study of the mechanisms of development of recurrences and the possibilities of timely detection of disease progression and the determination of their optimal treatment policy. Thus, the problem of OGCT needs early diagnosis, monitoring, and treatment to be developed for patients with this type of tumors.*

**Key words:** ovarian granulosa cell tumors, recurrences, surgical treatment.

Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее распространенными в структуре онкологической заболеваемости женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев новообразований яичников. В России ежегодно опухоли яичников выявляют более чем у 12,3 тыс. женщин (16,5 на 100 тыс.), они занимают 7-е место (7%) в структуре общей онкологической заболеваемости и 3-е — среди гинекологических новообразований, уступая лишь раку эндометрия и шейки матки [1].

Среди этого разнообразия неоспоримый интерес представляют гранулезоклеточные опухоли яичников (ГКОЯ), которые, по данным разных авторов, составляют от 1,5 до 4% от всех опухолей данной локализации. ГКОЯ являются самыми распространенными среди всех гормонопродуцирующих новообразований яичников и составляют почти 85% [2—8]. Согласно Международной гис-

тологической классификации ВОЗ (1995), ГКОЯ относятся к новообразованиям стромы и полового тяжа, к группе гранулезо-стромально-клеточных опухолей яичника [9]. Число их значительно преобладает над другими морфологическими вариантами гранулезо-стромально-клеточных опухолей яичников (текомы, фибромы, андробластомы и гинандробластомы) и составляет почти 50—55% [10].

В зависимости от клинико-морфологических особенностей среди ГКОЯ выделяют 2 варианта — взрослого и ювенильного типов. Гранулезоклеточные опухоли взрослого типа (ГКОВТ) составляют около 95% и поражают главным образом женщин в пери- и постменопаузе [1, 11—13]. У подростков и молодых женщин ГКОВТ встречаются лишь в 1% случаев [14].

Большинство ГКОВТ продуцируют стероидные (эстрогены, реже прогестероны и андрогены) и гликопротеидные (ингибин, мюллеровская ин-