

Дрижак В.І., Загурська Н.О., Домбрович М.І., Данилків С.О., Тернопільська М.Й., Нітефор Л.В.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ – У 22 хворих на рак молочної залози під час курсу поліхіміотерапії і у 26 хворих на колоректальний рак в ранньому післяопераційному періоді, поряд із традиційним лікуванням, здійснювали інфузії озонованого фізіологічного розчину. Це сприяло зменшенню проявів синдрому ендогенної інтоксикації, ризику тромбоемболічних ускладнень та поліпшувало безпосередні результати лікування.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ – В 22 больных раком молочной железы при проведении курса полихимиотерапии и у 26 больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде во время традиционной детоксикационной терапии дополнительно проводили инфузии озонированного физиологического раствора. Это способствовало уменьшению проявлений синдрома эндогенной интоксикации, риска тромбоемболических осложнений и улучшало непосредственные результаты лечения.

RESULTS OF CLINICAL USE OF OZONOTHERAPY IN ONCOLOGICAL PRACTICE – We have observed 22 patients with breast cancer and 26 patients with colorectal cancer. In the early postoperative period during the course of polychemotherapy we used intravenous infusions of physiological solution of Sodium Chloride enriched by ozone (1600 mkg/L) together with traditional supportive treatment. It resulted in decrease the symptoms of endogenous intoxication, reduced the risk of thromboembolic complications, and improved the immediate results of treatment.

Ключові слова: рак молочної залози, колоректальний рак, озонотерапія, інтоксикаційний синдром.

Ключевые слова: рак молочной железы, колоректальный рак, озонотерапия, интоксикационный синдром.

Key words: breast cancer, colorectal cancer, ozonotherapy, intoxication syndrome.

ВСТУП Злоякісні пухлини є однією з обтяжливих медичних і соціально-економічних проблем в Україні, захворюваність і смертність від яких невпинно зростають [1]. Нерідко хворі страждають від важкої неопластичної інтоксикації, викликаной як впливом самої злоякісної пухлини, так і негативними побічними ефектами спеціального лікування. Тому актуальним залишається питання корекції цих метаболічних порушень [2]. Триває постійний пошук нових, ефективних лікувальних заходів, які покращували б якість життя хворих і мали мінімальну побічну дію.

Протягом останнього десятиріччя значного поширення набуло застосування озонотерапії в загальнохірургічній практиці [3], ендокринології [4], кардіології [5]. Використання озонованого фізіологічного розчину (ОФР) засвідчує його ефективну полінаправлену лікувальну дію: детоксикаційну, імуномодулюючу, бактеріцидну, поліпшення реологічних властивостей крові тощо [6]. Експериментальні дослідження також показали, що інтра- і паратуморальне введення ОФР супроводжувалось регресивними морфологічними змінами в пухлині, зокрема лімфосаркоми: значним збільшенням об'єму некротизованої тканини, вираженими розладами мікроциркуляторного руслу. Використання ОФР в поєднанні з променевою терапією підвищувало ефективність останньої [7, 8, 9]. Перший досвід клінічного застосування озонотерапії в комплексному лікуванні хворих на рак яєчників [10], молочної залози [11], виявився успішним і свідчить про доцільність подальших пошуків в цьому напрямку.

МЕТОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ було поліпшити безпосередні результати лікування хворих на рак молочної залози і колоректальний рак шляхом застосування внутрішньовенної озонотерапії, як засобу електрохімічної детоксикації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ Озонотерапія застосована в лікуванні 26 хворих (основна група) віком від 40 до 68 років. З них 12 пацієнток на рак молочної залози (РМЗ) отримали спеціальне лікування (доопераційну променевою терапією, мастектомію, 4-5 циклів ад'ювантної поліхіміотерапії за схемою CMF або CAF), 14 хворих (8 чоловіків і 6 жінок) перенесли операцію з приводу колоректального раку (КРР).

Внутрішньовенні краплинні інфузії озонованого фізіологічного розчину, з концентрацією озону 1600 мкг/л проводили щоденно по 400 мл, всього 6-8 разів.

Клініко-лабораторні показники порівнювали з відповідними у 10 хворих на РМЗ і 12 – на КРР, у яких озонотерапія не проводилась (контрольна група). Обидві групи співставили за статеву та вікову ознакою, локалізацією й стадіями пухлинного процесу, частотою та характером супутньої соматичної патології. Клінічні спостереження включали реєстрацію суб'єктивних і об'єктивних даних – загальний стан, самопочуття, апетит, нудота, блювання, діарея тощо. Лабораторний контроль передбачав оцінку показників гемограми, біохімічного аналізу крові, коагулограми, концентрацію молекулярної середньої маси (МСМ), яку визначали за методом Габрієляна Н.І. і співавт. (1985), рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (Гриневич Ю.Я., 1987), інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – за рівнем пероксидування (ПУ), малонового діальдегіду (МДА), активності антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) – за концентрацією супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміну (ЦП). Інтегральну оцінку загального стану хворого визначали за шкалою ВООЗ. Всі дослідження проводились до і після озонотерапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найчастішими побічними проявами хіміотерапії у 22 хворих на РМЗ (12 – основна і 10 – контрольна групи) були: загальноклінічні, гематологічні, гастроінтестинальні. Диспепсичні розлади різних ступенів вираженості і мієлодепресію діагностовано у всіх хворих. У 7 жінок контрольної групи (70 %) на час лікування загальний стан за шкалою ВООЗ відповідав 2-3 ступеням. У пацієнток основної групи інтегральна оцінка за шкалою ВООЗ утримувалась в межах 1-2 ступенів. У 9 з них (75 %) вже після проведення 3-4 сеансів озонотерапії скоротилась кількість епізодів нудоти і блювання, менше турбував дискомфорт в животі, відчуття тривоги, з'явився апетит, поліпшився сон. Хворі скаржились лише на епізодичну нудоту та помірну загальну слабкість. В 1,5-2 рази зменшилось застосування антиеметичних засобів і транквілізаторів. У решти 3 пацієнток (25 %) розвинулись лейкопенія 2 ступеня, діарея до 5-6 разів на добу, утримувалась періодична нудота і блювання, турбували поганий сон і апетит. Однак, це не завадило завершити курси ПХТ.

При аналізі лабораторних показників у 5 хворих (41,7 %) основної групи загальна кількість лейкоцитів не виходила за межі допустимої норми, у 4 (33,3 %) – спостерігалась лейкопенія 1 ступеня ($3,2-3,9 \cdot 10^9/\text{л}$), а у 3 (25 %) – лейкопенія 2 ступеня ($2,0-2,9 \cdot 10^9/\text{л}$) (табл. 1). У пацієнток контрольної групи виявлено більш виражені зміни. Лише у 3 хворих (30 %) не спостерігалась лейкопенія, у 5 – 1-2 ступеня, а у 2 пацієнток припинено курс ПХТ в зв'язку із зниженням кількості лейкоцитів менше $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$. При проведенні сеансів озонотерапії відзначалась тенденція до більшого пригнічення тромбоцитарного паростка, ніж у хворих контрольної групи, проте кількість тромбоцитів не виходила за межі допустимих значень.

Вміст МСМ після сеансів озонотерапії становив ($0,413 \pm 0,024$) ум. од., в той час як без її застосування він був достовірно вищим – ($0,620 \pm 0,035$) ум. од. Аналогічна картина спостерігалась і з рівнем іншого маркера ендогенної інтоксикації – ЦІК ($(160,0 \pm 22,1)$ ум. од. в основній групі проти $(258,0 \pm 18,4)$ ум. од. в контрольній). Порівняння концентрації сечовини і креатиніну у сироватці крові хворих обох груп суттєвої різниці як до лікування, так і після нього не виявили.

При порівнянні показників ПОЛ і АОСЗ, як видно з таблиці 1, внаслідок застосування озонотерапії відзначено

достовірну різницю між основною і контрольною групами за концентрацією МДА, СОД і ЦП. Активізація СОД і ЦП в цілому призвела до позитивних зрушень системи ПОЛ-АОСЗ.

Таким чином, порівняльна оцінка перебігу РМЗ за клінічними і лабораторними показниками показала клінічну ефективність озонотерапії, як допоміжного засобу при ад'ювантній ПХТ.

Таблиця 1. Зміни лабораторних показників у хворих на РМЗ при застосуванні озонотерапії (M±m)

Показники	Групи хворих	До лікування		Після лікування	
		основна	контрольна	основна	контрольна
Лейкоцити (x 10 ⁹ /л)	основна	5,80±0,19	p>0,05	3,71±0,23	p<0,05
	контрольна	6,35±0,43		2,5±0,29	
Тромбоцити (x 10 ⁹ /л)	основна	327,8±7,9	p>0,05	186,3±8,2	p>0,05
	контрольна	342,6±8,3		202,2±6,8	
МСМ (ум. од.)	основна	0,386±0,019	p>0,05	0,413±0,024	p<0,05
	контрольна	0,384±0,012		0,620±0,035	
ЦІК (ум. од.)	основна	184,0±27,4	p>0,05	160,0±22,1	p<0,05
	контрольна	184,0±26,3		258,0±18,4	
МДА (ммоль/л)	основна	3,18±0,02	p>0,05	2,99±0,03	p<0,05
	контрольна	3,11±0,24		3,68±0,03	
ПУ (ммоль/л)	основна	34,61±0,18	p>0,05	33,42±0,13	p>0,05
	контрольна	34,92±0,64		34,96±0,11	
СОД (%)	основна	8,00±0,11	p>0,05	9,45±0,13	p<0,05
	контрольна	8,11±0,16		8,00±0,25	
ЦП (ммоль/л)	основна	13,86±0,16	p>0,05	14,11±0,17	p<0,05
	контрольна	13,86±0,24		12,80±0,35	

У післяопераційному періоді практично у всіх хворих на КРР спостерігався синдром ендогенної інтоксикації. Пацієнти скаржилися на загальну слабкість, сонливість, сухість в роті, нудоту, біль в рані. Об'єктивно відзначалася адинамія, поверхнєве часте дихання, сухість та блідість шкіри, сухість язика, підвищення температури, послаблення або повна відсутність перистальтики кишки. У 10 хворих (71,4 %) при застосуванні ОФР спостерігалися поліпшення самопочуття, нормалізація температури тіла і частоти дихання та пульсу, відновлення перистальтики. Повну нормалізацію лабораторних показників відзначено на 1-2 доби раніше, ніж у пацієнтів контрольної групи. В цілому у них не зафіксовано жодних ускладнень. У решти 4 пацієнтів (28,6 %) спостерігались помірні прояви інтоксикації у вигляді в'ялої перистальтики, сухості в роті, субфебрильної температури. У хворих, які лікувалися без застосування ОФР відзначалася триваліша температурна реакція, погане самопочуття, неспокійний сон. Повноцінне відновлення перистальтики кишки наставало в середньому на 4-5 добу після операції.

За даними лабораторних показників застосування озонотерапії значно зменшувало ступінь інтоксикаційного синдрому. Вже на третю добу після операції вміст МСМ та ЦІК у хворих основної групи був достовірно нижчим, порівняно із контрольною групою (табл. 2). Найбільш виражений дезінтоксикаційний ефект впливу ОФР спостерігали на 7-у добу після операції. За всіма досліджуваними параметрами результати були достовірно нижчими, ніж в контролі. Так абсолютні значення концентрації МСМ у хворих основної групи були меншими на 47,3 %, і становили відповідно (0,458±0,015) ум. од. та (0,675±0,032) ум. од.

Подібну закономірність спостерігали і при аналізі показника ЦІК. В середньому він був нижчим порівняно з контролем на 30-35 %.

Концентрації сечовини та креатиніну в плазмі крові хворих на КРР достовірно збільшувались в обох групах, починаючи з першої доби після операції. На 7 добу рівень сечовини і креатиніну в основній групі знизився відповідно до (8,6±0,8) ммоль/л та (0,099±0,006) ммоль/л. В контрольній групі зазначені показники продовжували зростати і перевищували доопераційні відповідно в 1,9 ((10,9±0,9) ммоль/л; p<0,05) та в 1,6 рази ((0,124±0,009) ммоль/л; p<0,001). Достовірна різниця за концентрацією креатиніну між обома групами спостерігалась через два тижні, і в контрольній вона продовжувала залишатись підвищеною – (0,108±0,008) ммоль/л.

Таким чином, як свідчать клінічні та лабораторні дані, операційна травма призвела до наростання ендогенної

інтоксикації у пацієнтів обох груп. Однак, у хворих, які отримували озонотерапію, ці зміни були менш виражені і швидше нормалізувалися.

Таблиця 2. Динаміка вмісту окремих показників ендогенної інтоксикації у хворих на колоректальний рак в післяопераційному періоді (M±m)

Показники		Основна група (n = 14)	Контрольна група (n = 12)	p
Сечовина (ммоль/л)	До операції	6,4±0,3	5,8±0,2	–
	1 доба	7,3±0,3	8,0±0,5	–
	3 доба	9,3±0,6	10,7±0,8	–
	7 доба	8,6±0,8	10,9±0,8	< 0,05
	14 доба	6,5±0,6	7,1±0,7	–
Креатинін (ммоль/л)	До операції	0,084±0,003	0,078±0,002	–
	1 доба	0,095±0,003	0,094±0,006	–
	3 доба	0,117±0,008	0,116±0,009	–
	7 доба	0,099±0,006	0,124±0,009	< 0,05
	14 доба	0,087±0,006	0,108±0,008	< 0,05
МСМ (ум. од.)	До операції	0,430±0,027	0,429±0,019	–
	1 доба	0,660±0,032	0,447±0,055	–
	3 доба	0,608±0,013	0,671±0,015	< 0,05
	7 доба	0,458±0,015	0,675±0,032	< 0,01
ЦІК (ум. од.)	До операції	135,0±26,8	138,0±25,2	–
	1 доба	187,0±18,2	195,0±15,4	–
	3 доба	148,0±13,2	197,0±13,6	< 0,05
	7 доба	141,0±11,5	184,0±15,6	< 0,05

Концентрація фібриногену до операції в обох групах була вищою від норми: в основній групі – (12,18±0,51) мкмоль/л, в контрольній – (12,48±0,62) мкмоль/л (рис. 1). Її максимальні значення зафіксовані на 7 добу післяопераційного періоду. Відзначено також і суттєву різницю між ними. Так, в основній групі вміст фібриногену становив (16,96±1,32) мкмоль/л, а в контрольній – (25,49±1,93) мкмоль/л (p<0,001). На 10 добу ще зберігалася достовірна різниця між обома групами: в основній групі – (15,51±1,53) мкмоль/л, в контрольній – (20,48±0,87) мкмоль/л (p<0,05). До 14 доби вміст фібриногену не відновився до передопераційних значень і значно перевищував показники норми: в основній групі – (15,52±1,26) мкмоль/л (p<0,02), в контрольній – (16,89±1,82) мкмоль/л (p<0,05). Отже, протягом двох тижнів динамічного спостереження хворих на колоректальний рак рівень концентрації фібриногену був вищим від норми. Особливо різке зростання

спостерігалось на 7 добу в контрольній групі. У хворих із застосуванням озонотерапії відзначено значно менші показники на 7 та 10 добу.

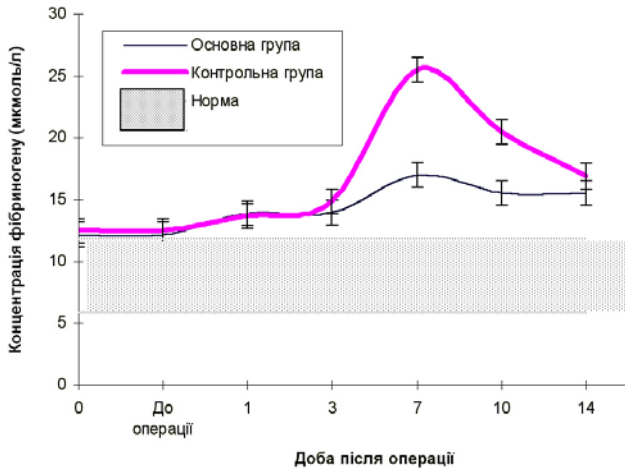


Рис. 1. Динаміка концентрації фібриногену в післяопераційному періоді під впливом озонотерапії.

При дослідженні фібриногену В, його виявлено до операції у 10 хворих (71,4 %) основної групи та 9 хворих (75,0 %) контрольної групи. Протягом 10 днів післяопераційного періоду фібриноген В виявлявся у 100 % випадків в обох групах. Лише на 14 добу у 3 хворих (21,4 %) основної групи та у 2 хворих (16,7 %) контрольної – його не виявлено. Наявність цієї форми фібриногену, яка має підвищену схильність до згортання, свідчить про реальний ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень у даної категорії хворих.

Достовірної різниці між показниками протромбінового індексу (ПТІ) між обома групами протягом всього періоду спостереження не виявлено.

Отже інфузії ОФР хворим на КРР в ранньому післяопераційному періоді поліпшували реологічні властивості крові і знижували ризик тромбоемболічних ускладнень.

ВИСНОВКИ 1. У хворих на РМЗ і КРР спостерігаються клінічні і лабораторні прояви синдрому ендогенної інтокси-

кації, вираженість яких зростає в процесі спеціального лікування.

2. Використання озонотерапії в комплексі лікувальних заходів зменшує прояви синдрому ендогенної інтоксикації, сприяє врегулюванню дисбалансу систем ПОЛ-АОСЗ, зменшує ризик тромбоемболічних ускладнень, і в кінцевому результаті поліпшує якість життя онкохворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галайчук І.Й., Дрижак В.І., Мороз Г.С., Домбрович М.І., Загурська Н.О. Рак в Україні: нові і старі проблеми в новому столітті // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2002. – Випуск 7. – С. 16-19.
2. Дрижак В.І., Домбрович М.І., Загурська Н.О., Корицький Г.І. Ендотоксикоз в клінічній онкології. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 128 с.
3. Снігоренко А.С. Методи озонотерапії в комплексному ліченні моторних порушень шлунково-кишкового тракту при перитоніті: Автореф. дис. канд.мед.наук. – Москва, 1997. – 24 с.
4. Фомин С.Н. Сравнительная оценка эффективности плазмафереза, аутотрансфузий ультрафиолетом облученной крови и озонотерапии в хирургическом лечении больных диффузным токсичным зобом. Автореф. дис. канд.мед. наук. – Саранск, 1999. – 19 с.
5. Векслер Н.Ю. Применение гипохлорита натрия и озонированного физиологического раствора в комплексе интенсивной терапии у больных инфекционным эндокардитом: Автореф. дис. канд.мед.наук. – Москва, 1998. – 26 с.
6. Лелянов А.Д. Альтернативные методы детоксикации и иммунокоррекции в лечении гнойно-воспалительной патологии органов брюшной полости: Автореф. дис. докт.мед.наук. – Смоленск, 1999. – 42 с.
7. Гончарова Т.А. Влияние озонированного физиологического раствора на функции состояния печени крыс в норме и с саркомой 45: Автореф. дис. канд.биол.наук. – Нижний Новгород, 1998. – 25 с.
8. Щербатюк Т.Г. Влияние озонированного раствора на про- и антиоксидантную системы опухолевых животных: Автореф. дис. канд. мед.наук. – Н.Новгород, 1997. – 13 с.
9. Щербатюк Т.Г., Романов В.С., Иванова И.П. Обоснование озонотерапии в онкологии // Збірник наукових робіт "Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині" (м. Харків, 21-22 травня 2001 р.). – Харків, 2001. – С. 90-91.
10. Гренканев Г.О., Палкина Е.Ю. Медицинский озон в лечении осложненной химиотерапии рака яичников // Збірник наукових робіт "Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині" (м. Харків, 21-22 травня 2001 р.). – Харків, 2001. – С. 94-97.
11. Алясова В.В. К вопросу использования озонотерапии в комплексном лечении рака молочной железы // Збірник наукових робіт "Місцеве та парентеральне використання озонотерапії в медицині" (м. Харків, 21-22 травня 2001 р.). – Харків, 2001. – С. 92-94.

Галайчук І.Й.

ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ МЕЛАНОМОЮ ШКІРИ

Тернопільська державна медична академія

ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ МЕЛАНОМОЮ ШКІРИ – В статті, на основі власного досвіду і літературних даних, представлені результати паліативного лікування хворих на різних етапах метастатичного прогресування меланоми. Подано характеристику методів лікування залежно від локалізації і числа метастатичних вогнищ. Запропоновано лікувальний алгоритм, в якому хірургічне видалення ізолюваних метастазів здійснюється під прикриттям променевої та хіміо-імунотерапії.

Зроблено висновки, що паліативна хірургія ізолюваних метастазів при індексі Карновського 70-100 % має курабельний ефект, значно продовжує безрецидивний період і покращує якість життя пацієнтів. При дисемінованій меланомі методом вибору є ПХТ, біо-імунотерапія і променева терапія, які на певний час стримують прогресування хвороби. В тих випадках, коли загальний стан пацієнта оцінюється за індексом Карновського <60 %, перевагу слід надавати підтримуючій медикаментозній терапії.

ПАЛІАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ – В статье, на основании собственного опыта и литературных данных, представлены результаты паллиативного лечения больных на различных этапах метастатического прогрессирования меланомы. Описаны методы лечения в зависимости от локализации и количества метастазов. Предложен лечебный алгоритм, при котором хирургическое удаление изолированных метастазов осуществляется под прикрытием лучевой и химиотерапии.

В результате работы сделаны выводы о том, что паллиативная хирургия изолированных метастазов имеет курабельный эффект если индекс Карновского 70-100 %, при этом значительно удлиняется безрецидивный период и улучшается качество жизни пациентов. В случае диссеминированной меланомы, методом выбора является ПХТ, био-иммунотерапия и лучевая терапия, которые на некоторое время сдерживают прогрессирование болезни. Если состояние больного по индексу Карновского оценивается менее 60 %, предпочтение следует отдавать поддерживающей медикаментозной терапии.

PALLIATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT MELANOMA – In an article has been describe the different methods of palliative treatment of malignant melanoma depends of stages of metastatic disease, localization and number of metastases. An author introduces the treatment algorithm for isolated metastases, which surgical removing carried out under protection of chemo- and radiotherapy.

There are following statements in conclusion. The palliative surgery of isolated metastases in patients with performance status 70-100 % has curable effect, prolongs disease free period and improves the quality of patients' life. In cases of disseminated melanoma the chemotherapy, radiation and bioimmunotherapy are the methods of choice, which restrain for a while the disease progression. If the performance status is less than 60 % the best method is symptomatic supportive care.