

траоперационных и ранних послеоперационных осложнений в 3 раза, а поздних — в 1,5 раза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Славин Л.Е., Фёдоров И.В., Сигал Е.И., Бурмистров М.В. Осложнения хирургии грыж живота. — М.: Профиль, 2005. — 176 с.
2. Abubakar A., Bello M., Chinda J. et al. Challenges in the management of early versus late presenting congenital diaphragmatic hernia in a poor resource setting // Afr. J. Paediatr. Surg. — 2011. — Vol. 8, N 1. — P. 29-33.
3. Jancelewicz T., Vu L.T., Keller R.L. et al. Long-term surgical outcomes in congenital diaphragmatic hernia:

observations from a single institution // J. Pediatr. Surg. — 2010. — Vol. 45, N 1. — P. 155-160.

4. Mark A., Constantine T., Frantzides F. et al. Complication and results of primary minimally invasive antireflux procedures: a review of 10 735 reported cases // J. Am. Coll. Surg. — 2003. — Vol. 193, N 4. — P. 428-439.

5. Bushkin F.L., Neustein C.L., Parker T.N. et al. Nissen fundoplication for reflux peptic esophagitis // Ann. Surg. — 1997. — Vol. 185. — P. 672-677.

6. Deschamps C., Trastek V.F., Allen M.S. et al. Long-term result after operation for failed antireflux procedures // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1997. — Vol. 113. — P. 85-89.

7. Sutherland J., Banerji N., Morphew J. et al. Postoperative incidence of incarcerated hiatal hernia and its prevention after robotic transhiatal esophagectomy // Surg. Endosc. — 2011. — Vol. 25. — P. 1526-1530.

УДК 618.146-006.61-033.2-089-091-06-089.168: 615.849.1: 615.835.3: 612.014.464

T06

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИРАДИОМОДИФИКАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗОН-КИСЛОРОДНОЙ СМЕСИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Андрей Владимирович Панов<sup>1</sup>, Михаил Владимирович Бурмистров<sup>1\*</sup>, Иван Сергеевич Рагинов<sup>2</sup>, Алексей Владимирович Бердников<sup>3</sup>, Эдуард Юнусович Миндубаев<sup>1</sup>, Павел Михайлович Манненков<sup>2</sup>, Светлана Евгеньевна Габитова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань,

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет,

<sup>3</sup>Казанский национальный исследовательский технический университет

## Реферат

**Цель.** Улучшение результатов комплексного лечения плоскоклеточного рака шейки матки IIb стадии.

**Методы.** В исследовании принимали участие 53 больных плоскоклеточным раком шейки матки IIb стадии. Всем пациенткам в предоперационном периоде проводили комбинацию сочетанной лучевой терапии (дистанционная + внутривенная) и внутривенного введения цисплатина с последующей операцией Вертгейма. На этапе предоперационной химиолучевой терапии 31 больной (основная группа) из 53 выполняли трансректальную инсуффляцию озон-кислородной смеси в качестве радиомодификатора. При этом была использована оригинальная методика и аппаратно-программная реализация пульсоксиметрической оценки насыщения опухоли кислородом. Контрольную группу составили 22 (41,5%) пациентки, которым проводили предоперационную химиолучевую терапию без применения озон-кислородной смеси. В послеоперационном периоде выполнен сравнительный анализ лечебного патоморфоза опухоли, количества побочных эффектов химиолучевой терапии и послеоперационных осложнений в обеих группах больных.

**Результаты.** Все осложнения носили транзитный характер и хорошо поддавались симптоматическому лечению. Однако была отмечена тенденция к их снижению в основной группе больных. Как осложнение лучевой терапии цистит был диагностирован у 1 (3%) пациентки основной группы и 2 (9%) контрольной, ректит — у 5 (16%) больных основной и у 4 (18%) контрольной группы. Из гематологических осложнений химиотерапии чаще всего отмечали лейкопению (I-II степени): у 7 (22%) больных основной и 17 (72,2%) контрольной группы. Гриппоподобный синдром отмечен у 1 (3%) пациентки основной и 2 (9%) контрольной группы. Проявлений III и IV степени токсичности не было. Предложенная схема предоперационной химиолучевой терапии местно-распространённого рака шейки матки IIb стадии в условиях радиомодификации озон-кислородной смесью характеризовалась высокими показателями лечебного патоморфоза IV степени опухолевой ткани, достигающего 44,8%.

**Вывод.** Применение ректальной инсуффляции озон-кислородной смеси позволило снизить абсолютное количество постлучевых и химиотерапевтических осложнений (разница не имеет статистической значимости); для достоверной оценки эффективности предложенного метода радиомодификации необходимы большее количество клинических примеров и более длительный срок наблюдения.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, хирургическое лечение, лучевая терапия, озон, радиомодификация, лечебный патоморфоз, эффективность, осложнения.

**THE EXPERIENCE OF POLYRADIOMODIFICATION WITH THE USE OF OZONE-OXYGEN MIXTURE IN COMPLEX TREATMENT OF THE SQUAMOUS CELL CERVICAL CANCER** A.V. Panov<sup>1</sup>, M.V. Burmistrov<sup>1</sup>, I.S. Raginov<sup>2</sup>, A.V. Berdnikov<sup>3</sup>, E.Y. Mindubaev<sup>1</sup>, P.M. Mannenkov<sup>2</sup>, S.E. Gabitova<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Republican Clinical Dispensary of Oncology, Kazan, Russia, <sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <sup>3</sup>Kazan National Research Technical University named after A.N. Tupolev, Kazan, Russia. **Aim.** To improve the results of complex treatment of stage IIb squamous cell cervical cancer. **Methods.** 53 patients with stage IIb squamous cell cervical cancer were included. All patients underwent combined radiotherapy (teletherapy

plus brachytherapy) and were treated with intravenous cisplatin followed by hysterectomy by Wertheim. As a pre-surgical treatment 31 patients (main group) underwent rectal insufflations of ozone-oxygen mixture as a radio modifier. The original method and machine pulse oxymetry of the tumor tissue oxygenation were used. 22 (41.5%) who were included in the control group underwent combined chemoradiotherapy without use of ozone-oxygen mixture. A comparative analysis of tumor tissue post-treatment pathomorphism, chemoradiotherapy side effects rate and post-surgical complications rate was performed in both of the groups. **Results.** All complications were transient and could be easily managed symptomatically. Hence, there was a tendency of side effects rate and complications rate decrease in the main group. Cystitis as a complication of radiotherapy was observed in 1 (3%) patient of the main group and in 2 (9%) of the control group, proctitis – in 5 (16%) patients of the main group and in 4 (18%) patients of the control group. Leukocytopenia (I-II degree) as the most frequent hematological chemotherapy complication was registered in 7 (22%) patients of the main group and in 17 (72.2%) patients of the control group. Flu-like syndrome was observed in 1 (3%) patient of the main group and in 2 (9%) patients of the control group. There were no grade III and IV toxicity events. Proposed pre-surgical chemoradiotherapy of the localized stage IIb cervical cancer with an ozone-oxygen mixture as a radio modifier was characterized by high (grade IV) tumor tissue post-treatment pathomorphism level reaching 44.8%. **Conclusion.** The use of rectal insufflations of ozone-oxygen mixture allowed to decrease the rate of chemotherapy and radiotherapy complications, but the difference was not statistically significant. To increase the power of the study, more subjects are needed to be recruited with a longer follow-up. **Keywords:** cervical cancer, surgery, radiotherapy, ozone, radio modification, post-treatment pathomorphism, effectiveness, complications.

Рак шейки матки (РШМ) на сегодняшний день остаётся одним из наиболее распространённых злокачественных новообразований. В России в структуре заболеваемости женского населения РШМ занимает шестое место, конкурируя с такими опухолевыми заболеваниями, как колоректальный рак, рак молочной железы и рак кожи. В структуре заболеваемости органов репродуктивной системы РШМ занимает второе место после рака эндометрия. Ежегодно в России регистрируют около 14 000 вновь заболевших РШМ, умирают около 6000 женщин. В Республике Татарстан в среднем в год регистрируют около 370 случаев РШМ, а умирают от данной патологии около 100 женщин.

Прогноз заболевания в значительной мере определяется распространённостью опухолевого процесса. У больных РШМ I стадии показатель 5-летней выживаемости составляет 78–99%, но только 43–68% больных II–III стадии переживают 5-летний срок. К сожалению, у значительной части пациентов опухоль шейки матки диагностируют уже на поздних стадиях. Так, в 2011 г. в Российской Федерации РШМ I–II стадии выявляли в 62,0% случаев, а III стадии – в 27,3%; в Республике Татарстан – в 72,5 и 16,5% случаев соответственно [7].

Лучевая терапия (ЛТ) служит основным методом лечения больных РШМ. Большинство пациенток с РШМ подвергают ЛТ, причём в 75% случаев она бывает самостоятельным, а порой и единственным методом лечения [1, 8, 12]. Приведённые результаты за последние 25 лет свидетельствовали о том, что ЛТ – не только эффективный, но и перспективный метод лечения РШМ. Однако 30–40% больных умирали в ближайшие годы после завершения ЛТ, в большинстве случаев от прогрессирования основного за-

болевания. В первые годы после лечения в зоне облучения рецидивы возникали у 10–40% пациенток, а у 35% больных обнаруживали отдалённые метастазы [1, 15]. По этой причине сама ситуация продиктовала необходимость смены традиционных подходов ЛТ при РШМ.

Одним из перспективных направлений повышения эффективности ЛТ стало использование радиомодифицирующих агентов, позволяющих избирательно усилить повреждение опухоли и одновременно снизить радиопоражаемость окружающих здоровых тканей [4, 9].

В качестве радиомодифицирующих агентов в клинической онкогинекологии активно использовали электрооакцепторные соединения (метронидазол), ингибиторы постлучевой репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (8-хлоркофеин, 8-бромкофеин), гипербарическую оксигенацию, искусственную гипергликемию, локальную гипертермию и химиотерапию [2, 3, 5, 6, 10, 11]. Применение радиомодификаторов позволило увеличить безрецидивный период у больных РШМ, продолжительность жизни и снизить количество постлучевых осложнений [6, 13].

Однако тяжелые побочные эффекты радиомодификаторов (электрооакцепторных соединений, химиотерапевтических препаратов); техническая сложность проведения радиомодификации и невозможность определения кислородного статуса опухоли в процессе вдыхания кислорода (гипербарическая оксигенация); топографо-анатомические ограничения и небезопасность самого метода (локальная гипертермия, искусственная гипергликемия) лимитировали применение радиомодифицирующих агентов в комплексной терапии местнораспространённого РШМ [9, 11]. Таким образом, до настоящего времени отсутствовал

оптимальный радиомодификатор, характеризующийся высокой эффективностью и безопасностью.

Целью исследования было улучшение результатов комплексного лечения плоскоклеточного РШМ Пв стадии.

Объектом нашего исследования были женщины, больные РШМ, проходившие лечение в отделениях радиологии и онкологии за период с 2008 по 2011 гг. Единица наблюдения — случай заболевания местнораспространённым плоскоклеточным РШМ Пв стадии ( $T_{2b}N_0M_0$ ), при котором опухоль проросла шейку матки с инвазией параметрия, но без распространения на близлежащие лимфатические узлы или отдалённые органы (стадирование опухолевого процесса выполняли согласно международной клинической классификации РШМ Международной федерации акушеров-гинекологов — FIGO, 2002 г.). Исследование проводили сплошным методом, объём выборки составил 53 пациентки. Возраст больных колебался от 24 до 63 лет (в среднем  $42,2 \pm 4,1$  года).

Анализировали частоту осложнений, возникших после лечения, по общим критериям токсичности Национального института рака (National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria, NCI-CTC). Статистическую значимость различий определяли с учётом t-критерия Стьюдента, границей статистической значимости различий считали 95%.

На первом предоперационном этапе лечения всем 53 пациенткам проводили химиолучевую терапию по схеме, принятой в 1997 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург). Выполняли дистанционную ЛТ на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования (подвздошные и параметральные лимфатические узлы) на линейных ускорителях SL-75, SL-20 в разовой очаговой дозе 2 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр в сочетании с внутривенной ЛТ  $^{60}\text{Co}$  на аппарате АГАТ-В в разовой очаговой дозе 10 Гр до суммарной очаговой дозы 20 Гр. Одновременно еженедельно в течение 3 нед внутривенно капельно вводили цисплатин в суммарной дозе до 40 мг. Для снижения токсического эффекта мы исключили из данной схемы фторурацил и адьювантную химиотерапию в послеоперационном периоде.

Основную группу составила 31 (58,5%) женщина: проводили ректальную инсультацию озон-кислородной смеси (ОКС) в качестве радиомодификатора перед каж-

дым сеансом облучения. Для этой цели использовали аппарат «Медозон-ВМ» (Н. Новгород) с подачей озона на выходе 10 мкг/мл на 1,5 л (суммарная доза 15 мг). Применяя данный метод лечения, мы отталкивались от той концепции, что оксигенация опухоли повышает её чувствительность к воздействию ионизирующей радиации, тем самым усиливая радиомодифицирующий эффект ЛТ. При этом была использована оригинальная методика и аппаратно-программная реализация пульсоксиметрической оценки насыщения опухоли кислородом (приоритетная справка на изобретение №2011139690 от 29.09.11). Для определения насыщения опухоли кислородом мы применили фотоплетизмографические датчики пульсоксиметра, размещённые на концах браншей зажима, между которыми помещали опухолевую ткань. В качестве интерпретирующего устройства был использован электронный блок прикроватного монитора реаниматолога МПР5-02.

Показатели сатурации кислорода до введения в прямую кишку ОКС колебались от 76 до 84% (в среднем 80%), что прямо свидетельствовало о гипоксии опухоли. После инсультации ОКС показатели оксигенации опухоли достигали максимума, то есть 99%, в среднем к 20-й минуте (интервал от 16 до 28 мин), после чего мы сразу начинали сеанс ЛТ.

Контрольную группу составили 22 (41,5%) пациентки, которым провели предоперационную химиолучевую терапию по вышеописанной схеме без применения ОКС.

Таким образом, мы на практике реализовали принцип системной полирадиомодификации (ОКС + химиотерапия) в комплексном лечении больных местнораспространённым РШМ Пв стадии.

На втором этапе лечения, через 3 нед после химиолучевой терапии, всем 53 (100%) пациенткам выполнили радикальную гистерэктомию с двусторонней подвздошной лимфаденэктомией по методу Вертгейма-Мейгса.

Для определения степени лечебного патоморфоза использовали метод качественной морфологической оценки, предложенный Г.А. Лавниковой и З.В. Гольберт (1979). Согласно этой схеме, к IV степени патоморфоза относят полное (100% регресс) исчезновение элементов опухоли. При III степени (регресс более 50%) определяются остатки опухоли в виде разрозненных групп клеток с резкими дистрофическими изменениями. Ко II степени (регресс менее 50%) относят опухоли, в которых основная масса парен-

Анализ частоты осложнений

Осложнение	Частота осложнений		t	p	k	Доверительные интервалы
	Основная группа (n=31)	Контрольная группа (n=22)				
Цистит	1	2	0,222	0,645	2	0,000-0,328
Ректит	5	4	0,316	0,789	2	0,052-0,465
Лейкопения (I-II степени)	7	17	0,041	0,971	2	0,090-1,237
Гриппоподобный синдром	1	2	0,222	0,645	2	0,000-0,328

Примечание: t – критерий Стьюдента; p – статистическая значимость различий; k – степень свободы.

химы сохранена при наличии выраженных дистрофических изменений в клетках. При I степени патоморфоза (отсутствие регресса) структура опухоли полностью сохранена, выявляют лишь подавление митозов, не свойственный данной опухоли полиморфизм и дистрофию клеток.

Все осложнения носили транзиторный характер и хорошо поддавались симптоматическому лечению. Однако была отмечена тенденция к их снижению в основной группе больных. Как осложнения ЛТ цистит был диагностирован у 1 (3%) пациентки основной группы и 2 (9%) контрольной, ректит – у 5 (16%) больных основной и 4 (18%) контрольной группы. Из гематологических осложнений химиотерапии чаще всего отмечали лейкопению (I-II степени): у 7 (22%) больных основной и 17 (72,2%) контрольной группы. Гриппоподобный синдром был отмечен у 1 (3%) пациентки основной и 2 (9%) контрольной группы. Проявлений III и IV степени токсичности не было (табл. 1).

Так как количество наблюдений мало, для оценки статистической значимости различий применяли сопоставление доверительных интервалов показателей (интервалы, в границах которых с заданной вероятностью находятся истинные показатели), определяемых на основе параметра распределения Пуассона. Поскольку доверительные интервалы оцениваемых показателей при  $p=95\%$  накладываются, можно сделать вывод о несущественности выявленных различий. Таким образом, уменьшение частоты осложнений ЛТ нельзя считать статистически значимым.

При ректальной инсуффляции ОКС осложнений не было. Лишь у 8 (25,8%) пациенток возникали незначительные болевые ощущения и явления метеоризма в процессе инсуффляции, которые купировались самостоятельно.

Предоперационная химиолучевая терапия не оказала никакого отрицательного влияния на ход оперативного вмешательства. Как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений не было.

Лечебный патоморфоз опухоли IV степени установлен у 14 (44,8%) больных основной и 6 (27,2%) контрольной группы, III степени – у 10 (32,2%) основной и 9 (41%) контрольной группы, II степени – у 6 (20%) основной и 6 (27,3%) контрольной группы, I степени – у 1 (3%) основной и 1 (4,5%) контрольной группы. При гистологическом исследовании удалённых тканей метастазы в подвздошные лимфатические узлы обнаружены у 7 (22,6%) пациенток основной и 3 (13,6%) контрольной группы, что стало основанием для проведения ЛТ в послеоперационном периоде.

За период наблюдения в обеих группах погибли по 1 пациентке к окончанию первого года с момента установления диагноза от прогрессирования основного заболевания, что составило 3,2% в основной группе и 4,6% в контрольной.

Учитывая наличие факторов риска (метастазы в лимфатических узлах, глубокая инвазия опухоли, низкая степень дифференцировки, I-III степень лечебного патоморфоза, наличие раковых эмболов в лимфатических сосудах), проводили послеоперационную дистанционную ЛТ в разовой очаговой дозе 2 Гр до суммарной очаговой дозы 10-20 Гр.

## ВЫВОДЫ

1. Предложенная нами схема предоперационной химиолучевой терапии местнораспространённого рака шейки матки Ib стадии в условиях радиомодификации с помощью озон-кислородной смеси характеризуется высокими показателями лечебного

патоморфоза IV степени опухолевой ткани, достигающими 44,8%.

2. Применение ректальной инсуффляции озон-кислородной смеси позволило снизить абсолютное количество постлучевых и химиотерапевтических осложнений у больных раком шейки матки (различия не имеют статистической значимости).

3. Для достоверной оценки эффективности предложенного метода радиомодификации необходимы большее количество клинических примеров и более длительный срок наблюдения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Божман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб.: Медицина, 2002. — 544 с.
2. Вагнер О.Е. Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. — Ростов-на-Дону, 1999. — С. 185.
3. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Борисов В.И. и др. 5-Фторурацил и препараты платины как радиосенсибилизаторы при лучевом лечении больных местнораспространённым дифференцированным раком лёгкого // Рос. онкол. ж. — 1999. — №1. — С. 20-24.
4. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Мусабаяева Л.И. Радиомодификация при комбинированном лечении немелкоклеточного рака лёгкого // Сибир. онкол. ж. — 2006. — №4. — С. 63-67.
5. Крутилина Н.И. Общие принципы и методы лучевой терапии злокачественных опухолей. Методические рекомендации. — Минск: БелМапо, 2008. — 35 с.
6. Максимов С.Я., Гусейнов Л.Д., Баранов С.Б. Хирургическая терапия рака шейки и рака тела матки // Практик. онкол. — 2008. — Т. 9, №1. — С. 39-46.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. — М.: РИИС ФИАН, 2012. — 240 с.
8. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Руководство по онкологии. — М.: МИА, 2008. — 840 с.
9. Ярмоненко С.П., Вайсон А.А. Клиническая радиобиология. — М.: Медицина, 2004. — 317 с.
10. Azria D., Coelho M., Larbouret C. et al. Concomitant use of radiotherapy and gemcitabine: preclinical findings and clinical practice // Cancer Radiother. — 2004. — Vol. 8, suppl. 1. — P. 106-113.
11. Blackstock A.W., Richards F., White D., Lesser G. Twice-weekly gemcitabine and concurrent thoracic radiation for advanced non small-cell lung cancer // Clin. Lung. Cancer. — 1999. — Vol. 1, N 2. — P. 153-154.
12. Gaffney D.K., Du Bois A., Narayan K. et al. Practice patterns of radiotherapy in cervical cancer among groups of the gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) // Int. J. Radiat. Biol. Phys. — 2007. — Vol. 68. — P. 485-490.
13. Kob D., Lileiental A., Bauhardt H. et al. The radiation-sensitizing effect of isometronidazole following its intravesical application in bladder carcinoma. A clinical phase-II study // Strahlenther. Oncol. — 1991. — Vol. 167. — P. 530-533.
14. Ries L.G., Reichman M.E., Lewis D.R. et al. Cancer survival and incidence from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program // Oncologist. — 2003. — Vol. 8. — P. 541-552.
15. Stehman F.B., Rose P.G., Greer B.E. et al. Innovations in the treatment of invasive cervical cancer // Cancer. — 2003. — Vol. 98. — P. 2052-2061.

УДК 612.392.69: 613.2: 616-006-036.2: 616.152 (479.24)

T07

## К ВОПРОСУ О РОЛИ СЕЛЕНА В РАЗВИТИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сария Вагиф кызы Нагиева\*

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

### Реферат

**Цель.** Установление возможной связи между содержанием селена в объектах окружающей среды (в почвах и продуктах питания) и распространённостью онкологических заболеваний в Азербайджанской Республике.

**Методы.** Методом атомно-абсорбционной спектрометрии изучено содержание микроэлемента селена в почвах ряда экономических районов страны и продуктах питания, входящих в повседневный рацион населения и служащих источником данного микроэлемента для организма. Содержание селена в крови у пациентов с различными онкологическими заболеваниями определяли методом рентгеновской флуоресцентной спектрометрии.

**Результаты.** Анализ почв и продуктов питания выявил низкое содержание в них микроэлемента селена. Установлены количественные различия по селену в почвах изученных экономических регионов и продуктах питания, произведённых на этих территориях. Содержание селена в сыворотке крови онкологических больных в среднем составило 37,3 мкг/л (38,6 мкг/л у женщин и 34,3 мкг/л у мужчин). Установлена обратная корреляция между содержанием селена в почвах, продуктах питания и распространённостью онкологических заболеваний. Уровень селена сыворотки крови был достоверно ниже у пациентов со злокачественными опухолями по сравнению с больными, имеющими доброкачественные новообразования.

**Вывод.** Территорию Азербайджанской Республики можно отнести к регионам, дефицитным по селену; проведённые исследования позволяют высказать предположение о том, что недостаточное поступление в организм данного микроэлемента и связанное с этим «селенодефицитное» состояние может способствовать росту онкологической заболеваемости.

**Ключевые слова:** селен, антиоксидантная защита, почва, продукты питания, новообразования.