

## РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОТЕРАПИИ С ОЗОНИРОВАННЫМИ СРЕДАМИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Кит О.И.<sup>1</sup>, Геворкян Ю.А.<sup>1</sup>, Франциянц Е.М.<sup>1</sup>, Ильченко С.А.<sup>1</sup>, Солдаткина Н.В.<sup>1</sup>, Дашков А.В.<sup>1</sup>, Павленко С.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия (344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63), e-mail: [ilchenkosergei@mail.ru](mailto:ilchenkosergei@mail.ru)

<sup>2</sup> НОЧУ ВПО «Кубанский медицинский институт» Министерства образования и науки Российской Федерации, Краснодар, Россия (350000, г. Краснодар, ул. Буденного, 198), e-mail: [kubmedinstitut@mail.ru](mailto:kubmedinstitut@mail.ru)

Проанализированы данные о 60 больных раком желудка Т3N0-2M0. 30 больным (основная группа) проведено комплексное лечение, включающее гастрэктомию, интраоперационную и послеоперационную химиотерапию с озонированными средами. 30 больным (контрольная группа) после операции гастрэктомии проведены курсы стандартной внутривенной химиотерапии. Комплексное лечение больных резектабельным раком желудка с применением химиотерапии с озонированными средами во время операции гастрэктомии и в послеоперационном периоде способствует снижению частоты прогрессирования заболевания на 20% за 18 месяцев наблюдения, достоверно улучшает течение послеоперационного периода, способствует снижению частоты возникновения послеоперационных осложнений на 30%, препятствует развитию гиперкоагуляции, нормализуя свертывающую систему крови, приводит к выраженному отеку стромы опухоли и стимуляции тканевого Т-клеточного иммунитета. Статья содержит 4 таблицы, 6 библиографических названий.

Ключевые слова: рак желудка, гастрэктомия, химиотерапия, озонированные среды.

## RESULTS OF CHEMOTHERAPY WITH OZONIZED MEDIA IN COMPLEX TREATMENT SICK OF RESECTABLE GASTRIC CANCER

Kit O.I.<sup>1</sup>, Gevorkyan Y.A.<sup>1</sup>, Frantziyantz E.M.<sup>1</sup>, Ichenko S.A.<sup>1</sup>, Soldatkina N.V.<sup>1</sup>, Dashkov A.V.<sup>1</sup>, Pavlenko S.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution Rostov Cancer Research Institute Ministry of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia (344037, Rostov-on-Don, street 14th line, 63), e-mail: [ilchenkosergei@mail.ru](mailto:ilchenkosergei@mail.ru)

<sup>2</sup> Not state educational private establishment of the higher vocational training The Kuban medical institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Krasnodar, Russia (350000, Krasnodar, street Budenogo, 198), e-mail: [kubmedinstitut@mail.ru](mailto:kubmedinstitut@mail.ru)

Information on 60 patients with gastric cancer T3N0-2M0 has been studied. 30 patients (the basic group) received complex treatment including gastrectomy, during operations and postoperative chemotherapy with ozonized media. 30 patients (control group) after operations gastrectomy are spent courses of standard intravenous chemotherapy. Complex treatment of patients with resectable gastric cancer with application of chemotherapy with ozonized media during gastrectomy and postoperative period promotes decrease in frequency of progressing of disease on 20 % for 18 months of supervision, authentically improves a current of the postoperative period, promotes decrease in frequency of occurrence of postoperative complications on 30 %, interferes with hypercoagulation development, normalising coagulant blood system, leads to the expressed hypostasis stromas to a tumour and stimulation of fabric T-cellular immunity. The paper contains 4 tables and 6 references.

Key words: gastric cancer, gastrectomy, chemotherapy, ozonized media.

### Введение

Несмотря на устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости раком желудка, он остается одной из самых распространенных форм злокачественных опухолей [4]. В Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости рак желудка занимает 3-е место после рака легкого и кожи, и 2-е место в структуре смертности после рака легкого.

Ежегодно учитывается 48,8 тыс. новых случаев рака желудка, что составляет более 11% от всех злокачественных опухолей [6].

Основным методом радикального лечения больных раком желудка является хирургический [2], но даже в условиях местной распространенности опухолевого процесса радикальность оперативных вмешательств составляет примерно 30-40% [9]. Кроме того, на высоком уровне продолжают оставаться следующие хирургические осложнения после операций по поводу рака желудка: несостоятельность анастомозов, панкреатит с формированием свищей, внутрибрюшной абсцесс, кишечная непроходимость, кровотечение, раневая инфекция, перитонит, медиастенит, эмпиема плевры. Среди нехирургических осложнений развиваются пневмонии, сердечная недостаточность, аритмия, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, мочевиная инфекция, аллергические реакции [6].

Для улучшения результатов лечения разрабатываются методы комплексного лечения, включающие химиолучевое лечение. Однако возможности химиолучевого лечения ограничены резистентностью опухоли желудка [2]. Современные схемы полихимиотерапии, которые применяются при лечении рака желудка, обладают высокой токсичностью, в том числе гематологической. Поэтому лишь 50-70% больных получают весь запланированный объем химиотерапии [3]. Кроме того, химиотерапия рака желудка чревата серьезными осложнениями, обусловленными как токсичностью самих противоопухолевых препаратов, так и особенностями течения заболевания. В частности, при раке желудка отмечаются нарушения питания, что сопровождается потерей массы тела; у таких больных часто возникает глубокая, нередко фебрильная нейтропения, сепсис, стоматит, энтероколит, сопровождающийся тяжелыми диспепсическими расстройствами [7].

Поэтому важным подходом при лечении больных раком желудка являются способы введения и доставки химиопрепаратов к опухолевому очагу [3], снижение частоты послеоперационных осложнений, а также токсичности химиотерапии. Наиболее адекватным путем доставки химиопрепаратов к злокачественной опухоли является их прямое введение в сосуды, питающие опухоль [8].

Перспективным направлением является также применение различных модуляторов, повышающих эффективность химиопрепаратов и влияющих на отдаленные результаты лечения [5], к которым относится и озонотерапия. Экспериментальный и клинический опыт применения озонотерапии показывает, что ее действие связано с развитием свободнорадикальных процессов, образованием активных форм кислорода, действующих в качестве естественных физиологических активаторов многих биологических функций, в том числе и иммунитета, влияет на реологию крови, обладает противовоспалительным, антибактериальным и дезинтоксикационным действием. Медицинский озон можно

применять в комплексе с различными лекарственными средствами, потенцируя их действия и уменьшая побочные явления [1]. На фоне использования медицинского озона отмечается повышение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, усиливается действие гипотензивных, обезболивающих, седативных препаратов, что позволяет снижать их дозировку при сохранении терапевтического эффекта, что позволяет использовать его в комплексном лечении злокачественных новообразований.

Учитывая все вышеизложенное, целесообразным представляется использовать в комплексном лечении рака желудка регионарную и системную, интраоперационную и послеоперационную химиотерапию с озонированными аутокровью и физиологическим раствором.

### **Цель**

Улучшение результатов лечения больных резектабельным раком желудка путем применения химиотерапии с озонированными средами во время гастрэктомии и в послеоперационном периоде.

### **Материал и методы**

Проанализированы данные о 60 больных раком желудка T3N0-2M0. 22 (36,6%) больных находилось в возрасте до 50 лет; 38 (63,3%) – после 50 лет. Морфологически у 35 (58,3%) больных была установлена аденокарцинома разной степени дифференцировки, перстневидноклеточный рак – 24 (40%) больных, другие гистологические типы – 1 (1,6%) больной. Регионарные метастазы были обнаружены у 41 (68,3%) больного.

30 больным (основная группа) проведено комплексное лечение, включающее гастрэктомию, интраоперационную и послеоперационную химиотерапию с озонированными средами. 30 больным (контрольная группа) после операции гастрэктомии проведены курсы стандартной внутривенной химиотерапии.

Группы больных сопоставимы по возрасту, полу, данным гистологического исследования, степени распространенности опухолевого процесса.

Для проведения комплексного лечения с применением химиотерапии с озонированными средами вводили интраоперационно внутривенно 100 мл озонированной аутокрови (400 мкг/л), в последующем с интервалом 5 мин вводили лейковорин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил в дозе 13,5 мг/кг, а в левую желудочную артерию 50 мл озонированного физиологического раствора (1000 мкг/л), в последующем с интервалом 5 мин вводили оксалиплатин в дозе 85 мг/м<sup>2</sup>. После 30-минутной экспозиции химиопрепарата в пораженном органе выполняли гастрэктомию. На 7-е сутки послеоперационного периода у больных производили забор крови в количестве 100 мл в стерильный флакон с глюгициром, барботировали аутокровь, используя концентрацию озона в озоно-кислородной смеси 400

мкг/л и реинфузировали больному внутривенно капельно. В последующем с интервалом 5 мин вводили 85 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина, на следующий день 100 мл озонированного физиологического раствора (400 мкг/л), 100 мг/м<sup>2</sup> лейковорина и 13,5 мг/кг 5-фторурацила вводили внутривенно капельно, каждый последовательно, повторяя такую последовательность введения химиопрепаратов еще дважды с интервалом 3 недели (получен патент РФ «Способ лечения рака желудка» // Патент России № 2428993. 2011. Бюл. № 26).

В контрольной группе больные после операции гастрэктомии получали курсы стандартной химиотерапии теми же препаратами и в тех же дозах, что и больные основной группы.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в обеих группах больных интраоперационных осложнений не наблюдалось. Различия были выявлены в особенностях течения послеоперационного периода больных основной и контрольной групп. В основной группе больных отмечено 2 послеоперационных осложнения, в контрольной группе больных – 11 послеоперационных осложнений (табл. 1).

**Таблица 1 – Характер послеоперационных осложнений у больных основной и контрольной групп**

Послеоперационные осложнения	Группы больных			
	основная, n=30		контрольная, n=30	
	абс.	%	абс.	%
Нагноение п/о раны	1	3,3*	4	13,3
Анастомозит	1	3,3*	4	13,3
Пневмония	0	0	2	6,6
Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии	0	0	1	3,3
Всего	2	6,6*	11	36,6

\* – различия между основной и контрольной группами достоверны, p<0,05.

В основной группе больных в послеоперационном периоде имелись жалобы (табл. 2), но в контрольной они наблюдались чаще на 25%.

**Таблица 2 – Характер послеоперационных жалоб у больных основной и контрольной групп**

Послеоперационные жалобы	Группы больных			
	основная, n=30		контрольная, n=30	
	абс.	%	абс.	%
Расстройства сна	2	6,6*	6	20
Отсутствие аппетита	4	13,3*	10	33,3
Слабость	3	10	6	20

Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, изжога, вздутие живота)	3	10*	15	50
Всего	12	40*	37	123,3

\* – различия между основной и контрольной группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Следовательно, комплексное лечение больных резектабельным раком желудка с применением химиотерапии с озонированными средами достоверно улучшает клиническое течение послеоперационного периода и достоверно снижает частоту возникновения послеоперационных осложнений.

В ходе исследования на фоне проводимой терапии были обнаружены изменения в системе гемостаза больных основной группы. Различия были обнаружены в следующих показателях коагулограммы по сравнению с больными контрольной группы: протромбиновый индекс, количество фибриногена (табл. 3).

**Таблица 3 – Изменения протромбинового индекса и уровня фибриногена у больных основной и контрольной групп**

Показатель	Группа больных			
	основная, n=30		контрольная, n=30	
	до операции	3-е сутки после операции	до операции	3-е сутки после операции
Протромбиновый индекс, %	87,46±6,27	89,23±6,04	87,16±3,93	94,50±3,05*
Фибриноген, г/л	3,97±0,51	3,58±0,59*	3,83±0,37	6,33±0,64*

\* – различия между показателями до операции и на 3-е сутки послеоперационного периода достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы 3, в контрольной группе больных протромбиновый индекс в послеоперационном периоде достоверно значительно уменьшался по сравнению с его уровнем до оперативного вмешательства. В основной группе больных данный показатель не изменялся. У больных контрольной группы отмечался рост уровня фибриногена, что свидетельствует о гиперкоагуляции, возникшей в ответ на перенесенное оперативное вмешательство. В основной группе больных уровень фибриногена в послеоперационном периоде достоверно уменьшался.

Полученные данные свидетельствуют о том, что комплексное лечение больных резектабельным раком желудка с применением химиотерапии с озонированными средами во время гастрэктомии и в послеоперационном периоде благоприятно влияет на свертывающую систему крови и уменьшает вероятность развития гиперкоагуляции.

В обеих группах после удаления гистологического препарата проводилось также иммунофенотипирование клеток с использованием метода проточной цитометрии ткани опухоли, паратуморальной зоны, линии резекции (табл. 4).

**Таблица 4 – Уровень лимфоцитарных маркеров в ткани опухоли желудка, паратуморальной зоне и неизменной ткани у больных основной и контрольной групп**

Маркеры	Основная группа (n=30)			Контрольная группа (n=30)		
	ткань опухоли	паратуморальная зона	неизменная ткань	ткань опухоли	паратуморальная зона	неизменная ткань
CD <sup>3+</sup>	73,5±2,12*	71,7±1,46*	79,7±2,57*	52±2,53	58±3,07	61,5±2,81
CD <sup>3+</sup> CD <sup>4+</sup>	47,3±2,39	48,7±2,10*	48±1,90	41,5±2,35	25±2,08**	39,5±2,35
CD <sup>3+</sup> CD <sup>8+</sup>	24±2,14*	17,3±2,29**	30±2,98*	10,5±2,19**	25±2,31	20,5±1,79
CD <sup>19+</sup>	22,2±2,45**	22,5±2,27**	9±2,01*	34±2,16	13±1,92**	29,5±2,02
CD <sup>16+</sup> CD <sup>56+</sup>	21±1,96**	19,6±1,77**	37,7±2,01*	26±2,08**	27,5±2,11**	8±1,28

\* – различия между основной и контрольной группами достоверны, p<0,05;

\*\* – различия с неизменной тканью достоверны, p<0,05.

Результаты иммунофенотипирования клеток свидетельствовали об активации тканевого Т-клеточного иммунитета, увеличении цитокин-продуцирующих клеток, что является одним из механизмов действия химиотерапии с озонированными средами. Однонаправленные изменения лимфоцитарных маркеров в ткани опухоли и паратуморальной зоне, по сравнению с неизменной тканью, подтверждают необходимость противоопухолевого воздействия на все опухолевое поле, что также способствует улучшению результатов лечения больных основной группы.

Срок наблюдения больных основной и контрольной групп составил от 1 до 18 месяцев. В основной группе больных в течение этого времени не выявлены местные рецидивы и отдаленные метастазы. В контрольной группе у 4 (13,3%) больных выявлены отдаленные метастазы в печень, диссеминация по брюшине с явлениями асцита. У 2 (6,6%) больных возник местный рецидив в области анастомоза.

Полученные данные свидетельствуют не только о снижении частоты прогрессирования заболевания, но и об увеличении длительности бессобытийного периода после применения интраоперационной химиотерапии с озонированными средами во время операции гастрэктомии.

Анализ результатов исследования показывает, что предложенная методика лечения больных резектабельным раком желудка с применением химиотерапии с озонированными средами во время операции гастрэктомии и в послеоперационном периоде является многокомпонентной,

сочетает в себе действие различных факторов на ткань опухоли и организм в целом. Использование озона, обладающего противовоспалительным, иммуностимулирующим антибактериальным действием, снижает риск возникновения послеоперационных осложнений, таких как нагноение послеоперационной раны, явления анастомозита, развитие гиперкоагуляции.

При комплексном лечении больных резектабельным раком желудка с применением химиотерапии с озонированными средами наблюдаются изменения основных показателей системы гемостаза (снижение количества фибриногена, стабилизация протромбинового индекса), что способствует профилактике послеоперационных осложнений у больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы.

Сочетание проводимой интра- и послеоперационной химиотерапии с введением аутокрови, а также действие медицинского озона как дезинтоксикационного средства в конечном итоге снижает токсические явления.

### **Выводы**

Вышеизложенное позволяет сделать выводы, что комплексное лечение больных резектабельным раком желудка с применением химиотерапии с озонированными средами во время гастрэктомии и в послеоперационном периоде способствует снижению частоты прогрессирования заболевания на 20% за 18 месяцев наблюдения, достоверно улучшает течение послеоперационного периода, способствует снижению частоты возникновения послеоперационных осложнений на 30%, препятствует развитию гиперкоагуляции, нормализуя свертывающую систему крови, приводит к стимуляции тканевого Т-клеточного иммунитета.

### **Список литературы**

1. Алехина С.П., Щербатюк Т.Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. – Н. Новгород : Литера, 2003. – 237 с.
2. Ганцев Ш.Х. Онкология : учеб. для вузов. – 2-е изд. – М. : ООО «МИА», 2006. – 326 с.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка // Практическая онкология. – 2001. – № 3 (7). – С. 59-66.
4. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака желудка // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 1-7.
5. Скоропад В.Ю. Рациональная тактика лечения местнораспространенного рака желудка: место лучевой терапии // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 28-35.

6. Стилиди И.С., Неред С.Н., Рябов А.Б. Рак желудка // Проблемы клинической медицины. – 2009. – № 2 (20). – С. 30-34.
7. Трякин А.А. Лечение местнораспространенного рака желудка: роль химиотерапии // Практическая онкология. – 2009. – Т.10, № 1. – С. 36-40.
8. Щепотин И.Б., Югринов О.Г. Десятилетние результаты применения предоперационной суперселективной внутриартериальной химиотерапии в комбинированном и паллиативном лечении рака желудка // Практическая онкология. – 2001. – № 3 (7). – С. 67-71.
9. Янкин А.В. Современная хирургия рака желудка // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 12-19.

### **Рецензенты**

Николаева Н.В., д.м.н., н.с. отделения онкогематологии ФГБУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, асс. кафедры онкологии ГБОУ ВПО «РостГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.

Каймакчи О.Ю., д.м.н., асс. кафедры онкологии ГБОУ ВПО «РостГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.