

**В. В. ПЕДДЕР
М. В. НАБОКА
И. В. ЧУРИЛОВА
Д. А. ЕГОРОВА
В. К. КОСЁНОК
Д. С. ДУРИНА
Ю. В. ЗВЕРЕВА
Ю. А. СИЗЫХ
В. Н. МИРОНЕНКО
Е. В. НАДЕЙ
М. П. ЗУБКОВСКАЯ**

НПП «Метромед»,
г. Омск

Омская государственная
медицинская академия

Государственный научно-исследовательский
институт особо чистых биопрепаратов,
г. Санкт-Петербург

Омский государственный
технический университет

Клинический онкологический диспансер,
г. Омск

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ОЗОН/НО-УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ЛУЧЕВЫХ ФИБРОЗОВ В СОЧЕТАНИИ С ПРЕПАРАТОМ РЕКСОД®

На сегодняшний день осложнения лучевой терапии являются актуальной проблемой клинической онкологии. В данной статье представлен клинический опыт применения инновационного озон/НО-ультразвукового метода в лечении лучевого фиброза мягких тканей с применением ферментного антиоксиданта, входящего в состав лекарственного препарата Рексод®.

Ключевые слова: лучевой фиброз, озон, монооксид азота, низкочастотный ультразвук, супероксиддисмутаза.

Лучевая терапия в лечении злокачественных новообразований находит всё большее применение как самостоятельно, так и в сочетании с другими видами противоопухолевого воздействия. Возникающие при этом лучевые повреждения прилежащих здоровых тканей могут характеризоваться как ранними проявлениями (лучевые эпителииты и др.), так и поздними лучевыми реакциями (лучевой фиброз, лучевые язвы, остеонекрозы и пр.). Авторы [1, 2] отмечают появление поздних лучевых реакций у 5 – 15% пациентов, 50% из которых представлены лучевым фиброзом кожи и подлежащих тканей (далее – ЛФ). Фиброз кожи характеризуется пролиферацией и накоплением активированных фибробластов, так называемых миофибробластов, представляющих собой, специфические, цитоскелетные дифференциации, экспрессирующие фиброгенные цитокины TGF-β1, синтезирующие экстрацеллюлярный ком-

поненты матрикса и характеризующиеся объединенным метаболизмом антиоксидантов [3 – 5].

Широко применяемые в клинической онкологии хирургические методы лечения лучевых язв и выраженных проявлений ЛФ, связаны с иссечением язвенно-некротических дефектов и последующей пластикой тканей. Они являются травматичными, имеют высокий риск осложнений на фоне недостаточного косметического эффекта [6]. Из общепринятых методов физиотерапии ЛФ используют высокочастотный ультразвук, лазерное излучение, магнитотерапию, КВЧ и др. Методы лекарственного лечения ЛФ предусматривают применение стимуляторов репаративной регенерации, средств, улучшающих кровоснабжение, стимулирующих неспецифический иммунитет и трофику тканей, витаминов, ферментных препаратов, антикоагулянтов, глюкокортикостероидов и др.

Неудовлетворительные результаты общепринятых методов лечения лучевых фиброзов часто связаны с отсутствием комплексного воздействия на звенья патогенеза и патологический процесс в целом. В этой связи целесообразен поиск новых подходов в восстановительном лечении, профилактике и реабилитации онкологических больных с ЛФ, а также улучшения качества их жизни.

Одним из методов, позволяющих решать проблемы лечения ЛФ, является комплексный озон/NO-ультразвуковой метод, ранее показавший свою эффективность в лечении воспалительных заболеваний, ран и раневой инфекции [7]. Предпосылками его успешного клинического применения явились специфические свойства низкочастотного ультразвука, озона и оксида азота II (NO).

Анализируя динамику тканевых реакций при воздействии лучевой терапии [8], представляется обоснованным дополнительное использование в процессе реализации озон/NO-ультразвукового метода при лечении ЛФ ферментного антиоксиданта — супероксиддисмутазы (далее — СОД), например, препарат РексоД® (ЛСР-007164/09, ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург), позволяющего купировать цепные реакции, продуцируемые активными радикалами и прочими продуктами окислительного стресса (эндогенные токсические субстанции), что предотвращает накопление в крови и тканевых депо метаболитов и токсинов.

Авторами [3–5] показан механизм фибролитического действия СОД, вводимой экзогенно в виде лекарственного препарата, в основе которого лежит ингибирование экспрессии фиброгенных цитокинов, синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса, восполнения дефицита эндогенных антиоксидантов. Это выражается в снижении уровня цитокина TGF- β 1, активности нейрофибробластического маркера α -sm актина, α -актина и таких компонентов экстрацеллюлярного матрикса, как α 1(I) коллагена и теноцина-С, не индуцируя гибель миофибробластов.

Вышеуказанный препарат РексоД®, предлагаемый к использованию в лечении ЛФ, представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, действующим веществом которого является рекомбинантная СОД человека. Основным условием для его использования является сохранение им ферментативной активности в ходе озон/NO-ультразвукового воздействия на его раствор, вводимый в область ЛФ.

Экспериментами, проведёнными в ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург, совместно со специалистами НПП «Метромед» и кафедрой онкологии ОмГМА, по оценке влияния высокоамплитудного низкочастотного ультразвука (далее — НчУЗ) и озон/NO-содержащих веществ на ферментативную активность СОД, входящего в состав препарата РексоД® было показано, что при оптимальных параметрах режима озон/NO-ультразвукового воздействия на раствор СОД возможно минимизировать его инактивацию с сохранением остаточной активности СОД на уровне не менее 60%, что вполне достаточно для реализации озон/NO-ультразвуковых медицинских технологий в лечении ЛФ.

Полученные результаты подтвердили возможность использования препарата РексоД® в комплексе с озон/NO-ультразвуковым методом при осуществлении медицинских технологий лечения ЛФ.

Для осуществления инновационных медицинских технологий лечения ЛФ с применением комплексного озон/NO-ультразвукового метода в сочетании с ферментным антиоксидантом, входящим в состав препарата РексоД®, использовали аппаратный комплекс, включающий в себя аппарат ультразвуковой хирургический «Кавитон» (ФСР 2010/08673, НПП «Метромед», Омск), аппарат физиотерапевтический «Россоник-ММ» (ФСР 2011/11134, НПП «Метромед», Омск) и аппарат для газовой озонотерапии «Озотрон» (ФСР 2009/05408, НПП «Метромед», Омск), генерирующим озон/NO-содержащую газовую смесь.

Предлагаемая схема лечения больных с ЛФ реализует последовательное проведение в процессе осуществления каждой процедуры следующих этапов:

1-й этап — осуществление антисептической обработки кожного покрова при лучевом фиброзе, а также при язвенном дефекте проводилось общепринятыми в хирургии методами;

2-й этап — осуществление введения 1–2 мл препарата РексоД® в дозе 6,4 млн. ЕД инъекционно субдермально, по периферии очага поражения при ЛФ и вокруг язвенного дефекта при ЛФ;

3-й этап — осуществление аппликации на очаг поражения и прилежащие ткани области ЛФ или язвенного дефекта лекарственного вещества путём укладки на очаг поражения марлевой прокладки пропитанной в 5–10% раствором озон/NO-содержащей масляной эмульсии типа «масло в воде» или озонированным растительным маслом (оливковое или подсолнечное);

4-й этап — осуществление контактного озвучивания области очага ЛФ или язвенного дефекта и прилежащих тканей через марлевую прокладку пропитанную вышеуказанным озон/NO-содержащим лекарственным веществом при следующих параметрах и режимах озон/NO-ультразвукового воздействия: частота акустического резонанса — $f = 26,5$ кГц; амплитуда ультразвуковых колебаний волновода-инструмента — 10–40 мкм; экспозиция озвучивания — 1–2 сек/см² поверхности поражённых тканей; концентрация озона в озон/NO-содержащей газовой смеси — 2,5–4 мг/л;

5-й этап — осуществление аэрации области очага ЛФ или язвенного дефекта и прилежащих тканей путём применения, соответствующих конфигурации поражённой области, раноограничителей или эластичных полимерных гермокамер. Параметры и режимы аэрации следующие: концентрация озона в озон/NO-содержащей газовой смеси 2,5–4 мг/л при её расходе 0,5–1,0 л/мин.

На клинической базе кафедры онкологии ОмГМА за период 2011–2012 гг. было пролечено 20 пациентов, представляющих собой две группы.

Первая группа состояла из 12 пациентов с кожными лучевыми поражениями после проведения БФРТ по поводу ЗНО кожи в виде ЛФ с признаками хронического воспаления. Характерными чертами для перифокального ЛФ являлись наличие плотного, умеренно болезненного участка кожи в виде инфильтрата, поражающего кожу, подкожно-жировую клетчатку и подлежащие мягкие ткани. При этом имеющий место перифокальный ЛФ, как правило, сопровождался вялотекущим хроническим воспалением с формированием зоны лучевого поражения до 5–7 см.

Вторая группа состояла из восьми пациентов с ЛФ, осложнённым язвенным дефектом. Локальный



Рис. 1. Состояние кожи пациента до начала лечения, 04.07.2012 г.



Рис. 2. Состояние кожи пациента через 3 недели от начала курса лечения, 27.07.2012 г.



Рис. 3. Состояние кожи пациента по окончании курса лечения, 14.08.2012 г.

статус лучевой язвы характеризовался обилием некротических масс с отделением серозно-фибринозного экссудата, размеры язв варьировали от 1,0–3,0 см и располагались в пределах подкожно-жировой клетчатки без повреждения нижележащих мягкотканых и костных структур. У четырех пациентов отмечался нерегулярный рост грануляционной ткани. Объем и характеристики поражения ЛФ тканей, окружающих язвенный дефект, имел аналогичные параметры как в первой группе пациентов. На момент начала лечения у данных пациентов присутствовал болевой синдром, требовавший приема ненаркотических анальгетиков. Бактериальные посевы отделяемого из язвы на определение возбудителя и чувствительность микрофлоры выявили преобладание кокковой флоры у пяти пациентов, у трех пациентов — *E.coli*. Микрофлора была чувствительна

к большинству антибиотиков. Учитывая отсутствие системных реакций организма у пациентов, антибиотикотерапия не проводилась.

В лечении пациентов первой группы с лучевыми поражениями кожи с признаками хронического воспаления по типу лучевого дерматита применяли комплексный озон/NO-ультразвуковой метод в сочетании с ферментным антиоксидантом СОД, входящего в состав лекарственного препарата Рексод®. Пациентам с ЛФ проводилась аппликация через марлевую прокладку, пропитанную озон/NO-содержащим лекарственным веществом в виде озонированного масла на пораженную область с последующим её озвучиванием. Курс лечения осуществляли в два этапа, включающие в себя 5 процедур ежедневного введения 5 мл раствора препарата Рексод® (доза 6,4 млн ЕД) инъекционно субдермально вокруг очага ЛФ с последующей контактной озон/NO-ультразвуковой обработкой. В последующие 5 процедур проводилась озон/NO-ультразвуковая обработка очага ЛФ без инъекций.

В случае лечения язвенных лучевых дефектов при ЛФ подготовка язвы к обработке проводилась общепринятыми в хирургии способами (санация, обработка антисептиком, перевязки). Курс лечения проходил в два этапа. После обработки язвенного дефекта осуществляли в течение 5 процедур инъекции раствора препарата Рексод® (доза 6,4 млн ЕД) в объеме 5 мл субдермально вокруг язвенного дефекта. Следующим этапом осуществлялось воздействие на пораженную область с применением озон/NO-содержащего лекарственного вещества в виде 5–10% озон/NO-содержащей масляной эмульсии типа «масло в воде» или озонированным растительным маслом (оливковое или подсолнечное) через марлевую прокладку. В межкурсовый период пациенты самостоятельно проводили аппликации СОД-содержащего крема «Содерм®-Форте» (ООО НПП «Ферментные технологии», г. Санкт-Петербург).

Курс лечения составлял в среднем 10 процедур, проводимых в течение двух недель до минимизации клинических проявлений лучевой воспалительной реакции и размягчения зоны фиброза. По показаниям, повторный курс лечения ЛФ назначался через 2–3 недели [9, 10].

Ближайший анализ результатов лечения ЛФ у вышеуказанной группы пациентов с использованием комплексного озон/NO-ультразвукового метода в сочетании с препаратом Рексод® показал возможность ускорения сроков заживления лучевых поражений в виде ЛФ, а также ЛФ, осложненных язвенным дефектом в среднем за 45 суток. В то же время известно, что применение традиционных методов лечения больных с вышеуказанной патологией увеличивает сроки купирования патологических процессов до 90 суток и более.

Приводим клинические примеры осуществления комплексного озон/NO-ультразвукового метода лечения ЛФ в сочетании с препаратом Рексод®.

Пример 1 (рис. 1–3). Больной Б., 65 лет. Диагноз: лучевая язва кисти после лечения близкофокусной рентгенотерапией по поводу плоскоклеточного рака кожи. При осмотре язва 1,5 см х 1,5 см в проекции тыла кисти между 1 и 2 пястными костями. Дном язвы является некротические субдермальные ткани. По периферии ЛФ выражен умеренно. Лечение: в зону перифокального фиброза субдермально осуществляли инъекции Рексод® (доза 6,4 млн/ЕД), разведенные в 5 мл физиологического раствора, с последующей обработкой зоны поражения низко-

частотным ультразвуком посредством аппарата «**Кавитон**» через марлевую прокладку, пропитанную 5–10% озон/NO-содержащей масляной эмульсией типа «масло в воде» или озонированным растительным маслом (оливковое или подсолнечное). Препарат вводили по 1 мл в пяти точках по окружности язвенного дефекта, курс лечения составил 5 процедур. По окончании курса лечения пациент самостоятельно наносил на зону ЛФ крем «**Содерм®-Форте**» 3 раза в сутки. Очищение язвенного дефекта наступило на пятые сутки, некротические ткани отошли в виде корок и струев. Проявления роста грануляций и эпителизации — на седьмые сутки. Проведено 2 курса лечения по 10 процедур по указанному методу. Полное закрытие дефекта — на 35 сутки.

Пример 2 (рис 4–6). Больная П., 57 лет. Диагноз: лучевой фиброз шеи справа, после лечения близкофокусной рентгенотерапией по поводу плоскоклеточного рака кожи. При осмотре выявлен участок кожи плотной консистенции, размерами 3х5 см, ткани гиперемизованы, в центре отмечается участок 1,5х2,0 см белесоватой ткани с участками поверхностного изъязвления, с неровными контурами, плотный, безболезненный при пальпации. По периферии — признаки хронического воспаления на фоне выраженного ЛФ. Проведено лечение: субдермальные инъекции Рексода® (доза 6,4 мл/ЕД), разведенные в 5 мл физиологического раствора, с последующей обработкой низкочастотным ультразвуком, реализуемой аппаратом «**Кавитон**» через марлевую прокладку, пропитанную 5–10% раствором озон/NO-содержащей масляной эмульсии типа «масло в воде» или озонированным растительным маслом (оливковое или подсолнечное). Препарат вводили по 1 мл в пяти точках по окружности ЛФ, курс лечения составил 5 дней. За время лечения пациентка отмечала легкое жжение, покалывание в месте пораженного участка. Размягчение наступило на 15 сутки, сформировался струп, участок белесоватой ткани уменьшился до 1х0,5 см. Отмечалось размягчение зоны ЛФ, уменьшение зоны гиперемии. Проведено три курса по 10 процедур, в межкурсовый период пациентка самостоятельно использовала ежедневные трехразовые аппликации крема «**Содерм®-Форте**» на пораженную зону. Выздоровление наступило на восьмой неделе лечения с достижением полного размягчения зоны фиброза, исчезновением гиперемии, отторжением струпа, исчезновением зоны белесоватой ткани. По сравнению с группой пациентов, получавших традиционное лечение (мазевые аппликации, применение местно глюкокортикостероидов, аппликаций димексида и пр.) заживление наступило более чем в 2 раза быстрее.

Выводы

1. Клинический опыт применения комплексно озон/NO-ультразвукового метода в сочетании с антиоксидантным ферментом супероксиддисмутазой в составе препарата Рексода® показал высокую эффективность его использования в лечении больных ЛФ, что позволяет рекомендовать его в широкую практику клинической онкологии.

2. Показано, что предложенный метод прост в клиническом применении, позволяет использовать серийно выпускаемую ультразвуковую аппаратуру (аппарат ультразвуковой хирургический «**Кавитон**» и аппарат физиотерапевтический «**Россоник-ММ**») и озон/NO-генерирующую аппаратуру (аппарат для газовой озонотерапии «**Озотрон**»), в комплексе с ферментным препаратом Рексода® и СОД-содержащим кремом «**Содерм®-Форте**».



Рис. 4. Состояние кожи пациентки до начала лечения, 07.06.2012 г.

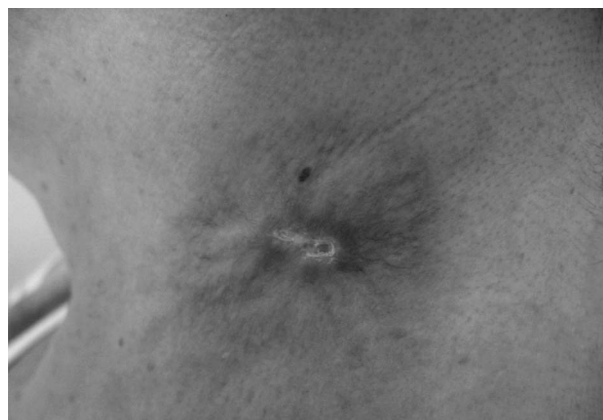


Рис. 5. Состояние кожи пациентки через 6 недель от начала курса лечения, 23.07.2012 г.



Рис. 6. Состояние кожи пациентки по окончании курса лечения, 27.08.2012 г.

Библиографический список

1. Бардычев, М. С., Экономический эффект новых методов лечения поздних лучевых повреждений / М.С. Бардычев, Р. А. Кузнецова // Медицинская радиология. — 1987. — № 7. — С. 46–49.
2. Харченко, А. К. Эффективность короткофокусной рентгенотерапии в клинической практике / А. К. Харченко // Уральское медицинское обозрение. — 2000. — № 3 (4). — С. 30–31.
3. Vozenin-Brotans M. C. Antifibrotic action of Cu/Zn SOD is mediated by TGF-β1 repression and phenotypic reversion of myofibroblasts / M. C. Vozenin-Brotans, V. Sivan, N. Gault, Ch. Renard // Free Radic. Biol. Med. — 2001 Jan. № 30 (1). — P. 30-42.
4. Campana F. Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis / F. Campana, S. Zervoudis,

B. Perdereau // J. Cell. Mol. Med. — 2004 Jan-Mar; № 8(1). — P. 109–116.

5. Perdereau B. Superoxide dismutase (Cu/Zn) in cutaneous application in the treatment of radiation-induced fibrosis/ B. Perdereau, F. Campana, J. R. Vilcoq // Bull. cancer. — 1994 Aug; № 81(8). — P. 659–669.

6. Бардычев, М. С. Местные лучевые повреждения / М. С. Бардычев, А. Ф. Цыб. — М.: Медицина, 1985. — С. 55–67.

7. Thermo and ozone/NO/CO₂-ultrasound method of noninvasive lymphotropic therapy of destructive — degenerative diseases of joints / V. V. Pedder [et al.] / 9th International workshop and tutorial EDM 2008, Session V. Erlagol-Novosibirsk, NGTU, 2008. — P. 312–316.

8. Применение озона и озон/NO-содержащих веществ в медицине. Методические рекомендации / В. В. Педдер [и др.]. — Омск: Изд. ОмГТУ, 2009. — 80 с.

9. Медико-техническое обоснование озон/NO-ультразвукового метода в лечении послеоперационных осложнений у больных раком гортани и их реабилитации / М. В. Набока [и др.] // Материалы X Международной конференции-семинара по микро/нанотехнологиям и электронным приборам EDM-2009, Эрлагол, Алтай, 1–6 июля 2009 г. — Новосибирск: Изд. НГТУ, 2009. — С. 393–400.

10. Justification for application of recombinant superoxide dismutase in the ozone/NO-ultrasound technology for wound treatment in oncological patients/ V. V. Pedder [et al.] / On micro/nanotechnologies and electron devices and proceedings: 11-th International conference and seminar EDM-2010, Section 4. Erlagol. — Novosibirsk: NGTU, 2010. — P. 297–302.

ПЕДДЕР Валерий Викторович, кандидат технических наук, академик Российской академии медико-технических наук, генеральный директор научно-производственного предприятия «Метромед», директор научно-исследовательского института

биомедицинских технологий и приборостроения Омского государственного технического университета.

НАБОКА Максим Владимирович, ассистент кафедры онкологии Омской государственной медицинской академии (ОмГМА).

ЧУРИЛОВА Ирина Васильевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии белка ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России (Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России).

ЕГОРОВА Дарья Алексеевна, младший научный сотрудник лаборатории биохимии белка ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России.

КОСЁНКО Виктор Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ОмГМА.

ДУРИНА Динара Сергеевна, клинический ординатор кафедры онкологии ОмГМА.

ЗВЕРЕВА Юлия Васильевна, клинический ординатор кафедры онкологии ОмГМА.

СИЗЫХ Юлия Александровна, клинический ординатор кафедры онкологии Тюменской государственной медицинской академии.

МИРОНЕНКО Вадим Николаевич, заведующий реабилитационным центром Омского областного онкологического диспансера.

НАДЕЙ Елена Витальевна, консультант академической клиники ОмГМА.

ЗУБКОВСКАЯ Марина Петровна, клинический интерн кафедры онкологии ОмГМА.

Адрес для переписки: e-mail: nabokamax@mail.ru, metromed@mail.ru

Статья поступила в редакцию 30.10.2012 г.

© В. В. Педдер, М. В. Набока, И. В. Чурилова, Д. А. Егорова, В. К. Косёнок, Д. С. Дурина, Ю. В. Зверева, Ю. А. Сизых, В. Н. Мироненко, Е. В. Надей, М. П. Зубковская

Книжная полка

Качаровская, Е. В. Сестринское дело в педиатрии : рук. / Е. В. Качаровская, О. К. Лютикова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 128 с. — Гриф Мин. Здравоохранения. — ISBN 978-5-9704-1956-4.

Практическое руководство для медицинских училищ и колледжей составлено в соответствии с требованиями Государственного образовательного стандарта среднего профессионального образования и примерной программой «Сестринское дело в педиатрии» для специальности 060109 «Сестринское дело», рекомендованной Министерством здравоохранения и социального развития РФ. В нем разработаны алгоритмы манипуляций, наиболее часто используемых в работе медсестры в ЛПУ, обслуживающих детское население. Адресовано учащимся медицинских училищ и колледжей, а также медсестрам, повышающим свою квалификацию.