

*Н.Г. Семикоз
К.Г. Селезнев
И.В. Дубровина*

*Донецкий государственный
медицинский университет
им. М.Горького*

*Донецкий областной
противоопухолевый центр*

*МНВКФ «Биокон», Донецк,
Украина*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПИЯВКИ, ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛУЧЕВЫХ ЭПИТЕЛИИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВУЛЬВЫ

Ключевые слова: рак вульвы,
лучевой эпителиит, лучевой
дерматит, гирудофармакотерапия.

Резюме. У 17 больных раком вульвы, которым проводили дистанционную гамма-терапию, для профилактики и лечения лучевых осложнений использовали гель, содержащий биологически активные вещества медицинской пиявки. Установлено, что в результате применения геля воспалительные явления на коже и слизистой оболочке были устранены у 14 больных. Продолжение лечения на протяжении 2 нед после первого этапа лучевой терапии позволило без промедления приступить к проведению ее второго этапа у всех больных. На основании полученных результатов гирудофармакотерапия рекомендована для широкого применения в онкогинекологии для профилактики и лечения осложнений лучевой терапии.

Лучевая терапия наряду с хирургическим и химиотерапевтическим является одним из основных методов лечения больных со злокачественными новообразованиями различной локализации. В то же время применение современных высокоэффективных схем лучевого лечения может сопровождаться развитием лучевых изменений как в организме в целом, так и в здоровых органах и тканях, неизбежно попадающих в зону лучевого воздействия. При проведении лучевой терапии злокачественных новообразований наибольшему воздействию подвергаются кожа и подлежащие ткани, а также слизистые оболочки. Лечение лучевых повреждений кожи и слизистых оболочек сопряжено с определенными трудностями и не всегда дает удовлетворительные результаты. Лучевые дерматиты и эпителииты, отличающиеся упорным и длительным течением, устойчивостью к лечению, сопровождающиеся септическими, аллергическими и другими тяжелыми осложнениями, нередко нивелируют хорошие результаты лечения основного заболевания, ухудшают общее состояние пациентов, иногда приводят к инвалидизации и даже могут быть причиной летального исхода.

В структуре злокачественных новообразований рак вульвы составляет 2,5–8%, а в общей структуре злокачественных опухолей половых органов у женщин — 1–2% [6, 7].

Несмотря на то, что рак вульвы относится к визуально выявляемым заболеваниям, большое число больных поступает на лечение уже с распространенным процессом. В настоящий момент имеется тенденция к увеличению количества больных с III стадией рака вульвы при распространении опухоли на

влагалище, нижнюю треть уретры или задний проход или с наличием смещаемых метастазов в пахово-бедренных лимфатических узлах. Причинами этого являются как позднее обращение многих больных, так и ошибки диагностики. В возрасте старше 60 лет было $\frac{2}{3}$ больных, из них 27% — были старше 70 лет.

Клинически рак вульвы проявляется возникновением увеличивающегося в размерах уплотнения округлой формы, вскоре изъязвляющегося и кровоточащего. Больные жалуются на зуд в области вульвы, болезненные язвы и боль после мочеиспускания. По мере роста опухоли часто происходит ее распад. В случае осложнения заболевания инфекцией развиваются вульвит, фолликулит, фурункулез.

Выбор адекватного метода лечения при раке вульвы зависит как от особенностей опухолевого процесса, так и от общего состояния больной. Вульвэктомия оправдана только на ранних стадиях заболевания. Основным методом лечения при местно-распространенных формах рака вульвы является комбинированный или комплексный, включающий и лучевую терапию.

Основным эффектом ионизирующего излучения является его повреждающее действие на биологические субстраты. Это повреждение в одних случаях организм компенсирует, в других — развиваются симптомы местного или общего лучевого повреждения. Характер и темпы повреждения зависят от ряда факторов, главным из которых является поглощенная доза излучения. Вследствие небольшой разницы в радиочувствительности злокачественных опухолей и окружающих здоровых тканей при лучевой терапии не всегда удается избежать переоблучения

последних, что приводит к развитию лучевых повреждений. В патогенезе лучевых осложнений существенную роль играют повреждение сосудов, возникновение тромбозов, нарушение сосудистой проницаемости и микроциркуляции. В дальнейшем это приводит к плазматическому пропитыванию и фибриноидному некрозу стенок сосудов, обтурации их просвета и развитию гипоксии тканей [2].

Изменения в коже и слизистой оболочке, вызываемые облучением, зависят, с одной стороны, от развивающихся дегенеративных изменений в клеточных элементах кожи, а с другой — от одновременно возникающего нарушения кровообращения. В период ионизирующего излучения в облученных тканях нарушено кровообращение, причем это состояние и по окончании реакции в течение длительного времени носит прогрессирующий характер (склероз и запустевание сосудов). Эти изменения происходят, как правило, на фоне нарушения белково-липидного, азотистого, в том числе нуклеопротеидного обмена. Отмечены нарушения и лимфатических сосудов, в которых развивается обструкция с нарушением лимфооттока. Нарушение трофики нервной ткани и кровоснабжения в облученной ткани приводит к ухудшению ее питания, что способствует развитию состояния пониженной сопротивляемости к инфекции. Область, лишенная кровоснабжения, некротизируется. Присоединяющаяся инфекция вызывает тромбоз капилляров в окружающих тканях, что способствует ухудшению их питания и распространению некроза.

Основные методы профилактики лучевых осложнений включают как правильный подбор и проведение собственно лучевой терапии, так и медикаментозную профилактику. Для лечения лучевых повреждений кожи и слизистой оболочки при раке вульвы используют индифферентные мази, дибунол, диметилсульфоксид, глюкокортикоиды и другие фармакологические препараты. Однако несмотря на широкий выбор средств, обладающих противоопухолевым действием, эффективность многих из них снижается вследствие развития побочных эффектов. При использовании препаратов в качестве радиопротекторов важно определить их концентрацию, убедиться в отсутствии токсичности и стимулирующего влияния на пролиферативную активность опухолевых клеток. Проблема терапии местных лучевых повреждений у больных раком вульвы, а также подбор современных эффективных лекарственных средств для местного лечения по-прежнему являются актуальной задачей.

Изучив литературу о свойствах медицинских пиявок и препаратов нового поколения на их основе, мы пришли к выводу о том, что их использование может открыть новые перспективы в лечении лучевых эпителиитов и дерматитов у больных раком вульвы, позволит повысить эффективность и сократить сроки лечения этой категории больных [1, 3, 5, 8]. Научное обоснование использования препаратов на основе медицинских пиявок базиру-

ется на том, что в секрете слюнных желез пиявок содержится ряд биологически активных веществ, обладающих многофункциональным действием [4]. Эти вещества обеспечивают иммуностимулирующее действие за счет повышения активности системы комплемента и фагоцитарной активности крови, оказывают репаративное действие на поврежденную стенку кровеносного сосуда за счет восстановления атромбогенной поверхности кровеносного русла, противотромботическое действие, блокируя тромбоцитарно-сосудистое и плазменное звенья внутреннего механизма свертывания крови; тромболитическое действие благодаря дестабилазному комплексу, который воздействует на оформившиеся фибриновые сгустки; анальгезирующее действие.

В данном исследовании мы использовали гель, изготовленный на основе медицинской пиявки *Hirudo medicinalis officinalis*, учитывая, что у некоторых пациентов существует психологический барьер перед применением пиявок, а также принимая во внимание нежелательность нанесения дополнительной травмы тканям, пострадавшим от лучевого ожога. Используемый препарат (рег. № 470/А от 26.02.1998 г.) представляет собой натуральное лекарственное средство, основным действующим компонентом которого является комплекс биологически активных веществ медицинской пиявки: гирудин, дестабилазный комплекс, ингибиторы трипсина и химотрипсина, простагландины, гиалуронидаза и др. Наличие в составе геля гиалуронидазы — фермента, катализирующего реакции гидролитического расщепления и деполимеризации гиалуроновой кислоты, облегчает проникновение в ткани других составных частей препарата и повышает его активность.

При проведении дистанционной лучевой терапии рака вульвы у 100% больных возникает эритема кожи и слизистой оболочки, попадающих в зону облучения, что впоследствии способствует развитию влажных эпидермитов и эпителиитов. Мы использовали гель на основе биологически активных веществ медицинской пиявки для профилактики и лечения лучевых повреждений у 17 больных раком вульвы. Возраст пациенток составил 62 года—86 лет. У 14 больных установлено распространение опухолевого процесса, соответствующее стадии T2 по системе TNM (в 9 случаях опухоль распространялась только на вульву, в 5 — на вульву и промежность). У 1 больной выявлено двустороннее поражение регионарных лимфатических узлов (N2), у 3 — поражение регионарных лимфатических узлов наблюдалось на одной стороне (N1) и у 10 — признаки метастатического поражения лимфатических узлов не обнаружены. У 3 пациенток была установлена стадия опухолевого процесса T3, т.е. отмечено распространение опухоли на нижнюю часть уретры (в 2 случаях — поражение регионарных лимфатических узлов на одной стороне (N1) и в 1 — двустороннее поражение (N2).

Дистанционную гамма-терапию проводили по общепринятой методике в 2 этапа. На первом этапе разовая очаговая доза при традиционном режиме

фракционирования составляла 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) — 40 Гр; на втором этапе облучения СОД — 60 Гр.

В период лечения перед сеансом облучения область вульвы тщательно обрабатывали перекисью водорода и нитрофуралом, после проведения сеанса гель наносили тонким слоем на зоны облучения. Вторую аппликацию геля проводили на ночь. Все больные получали соответствующую противовоспалительную, дезинтоксикационную, десенсибилизирующую терапию.

В одном случае нанесение геля было прекращено в связи с жалобами больной на появившееся ощущение жжения в области вульвы, обусловленное индивидуальной непереносимостью препарата. В остальных случаях у всех пациенток в начале проведения лучевой терапии отмечали небольшую отечность кожи и слизистой оболочки в области половых губ, в дальнейшем у 14 (82,3%) больных появилась эритема, которая у 12 (85,7%) из них не имела тенденции к прогрессированию, и только у 2 (14,3%) были отмечены явления эпителиита.

Продолжение лечения данным препаратом на протяжении 2 нед после первого этапа лучевой терапии позволило без промедления приступить к проведению второго этапа. Воспалительные явления на коже и слизистых оболочках были полностью купированы у всех больных.

Наши исследования показали, что гель, содержащий биологически активные вещества, продуцируемые медицинскими пиявками, обладает противовоспалительным и противоожоговым действием, предупреждает развитие тяжелых лучевых повреждений слизистой оболочки и кожи при проведении дистанционной лучевой терапии. Препарат не обладает токсическим и раздражающим эффектом, легко всасывается с поверхности кожи и слизистых оболочек. Противопоказанием является только индивидуальная непереносимость пиявок. На основании полученных результатов гель рекомендуется использовать в онкогинекологии для профилактики и лечения лучевых повреждений при проведении лучевой терапии больных раком вульвы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гирудотерапия и гирудофармакотерапия (под ред **ГИ Никонова**). Москва: 4-й филиал Воениздата, 1996. 176 с.

2. **Иваницкая ВИ, Кисличенко ВА, Геринштейн ИГ и др.** Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. Киев: Здоровье, 1989. 184 с.

3. **Никонов ГИ.** Биологическая активность и фармакологические свойства тромболитического препарата «Пиявит». Автореф дис ... д-ра мед наук Москва, 1992. 36 с.

4. **Никонов ГИ.** Медицинская пиявка. Основы гирудотерапии. Санкт-Петербург: СДС, 1998: 238—9.

5. **Никонов ГИ, Баскова ИП.** Физиологические и биохимические аспекты лечебного действия медицинских пиявок. Успехи совр биол 1986; **101** (вып 1): 141—54.

6. **Переслегин ИА, Рыбаков ЮН, Никитина ТП, Семко ВФ.** Оценка эффективности комбинированного и лучевых методов лечения рака вульвы. Вестн рентгенол и радиол 1998; (1): 36—9.

7. **Турчак АВ, Воробьева ЛИ.** Лечение больных с преинвазивными и начально-инвазивными формами рака вульвы. Онкол 1999; (4): 255—7.

8. **Seleznev KG.** Leeching in the reconstructive surgery of oral and pharyngeal defects. In: Third international conference of leech scientists. Abstracts. Jerusalem, 1990. 32 p.

EFFICIENCY OF A GEL CONTAINING BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM *HIRUDO MEDICINALIS* IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF RADIATION-INDUCED EPITHELITES IN PATIENTS WITH VULVAR CANCER

N.G. Semikoz, K.G. Selezniyov, I.V. Dubrovina

Summary. *A gel produced on the basis of biologically active substances from *Hirudo medicinalis* was applied with the view of prevention and treatment of radiation-induced injuries in 17 patients with vulvar cancer treated by way of exposure to distant g irradiation. As a result of the gel administration, inflammatory manifestations on the skin and mucous membrane were cupped off in 14 patients. All the patients who had been administered the gel for 2 weeks after stage 1 of the radiotherapy were able to proceed to stage 2 without delay. Based on our findings, we recommend hirudopharmacotherapy for a wide-scale use in oncogynecology for prevention and treatment of radiation-induced epithelites and dermatites.*

Key Words: vulvar cancer, radiation-induced epithelitis, radiation-induced dermatitis, hirudopharmacotherapy.