

Винахід відноситься до області медицини, зокрема до променевої терапії злоякісних пухлин і може бути використаний для підвищення ефективності променевого лікування злоякісних новоутворів гортані.

Як прототип обраний спосіб лікування місцевопоширених злоякісних пухлин гортані (Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. - М.: 1998. - 116с.) шляхом застосування променевої терапії та електронакцепторних препаратів з наступною симптоматичною терапією.

Ознаками, що збігаються з істотними ознаками запропонованого способу, є: використання променевої терапії в комбінації з електронакцепторними препаратами з наступною симптоматичною терапією.

Причинами, що перешкоджають досягненню очікуваного технічного результату (підвищення ефективності лікування) є: токсичність застосовуваних препаратів, збільшення числа променевих реакцій і ускладнень, імунодепресія, тривалий курс лікування.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу лікування місцевопоширених злоякісних пухлин гортані шляхом поєднання у визначеному алгоритмі променевої терапії з впливом низькоенергетичного лазера, постійного магнітного поля і фармакологічних модифікаторів: короточасної гіперглікемії, поліензимної терапії, гіпервітамінозу А, Е, С.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування місцевопоширених злоякісних пухлин гортані, що включає проведення променевої терапії в комбінації з електронакцепторними препаратами з наступною симптоматичною терапією, відповідно до винаходу, проводять омагнічування пухлини і зон регіонарного метастазування до сеансу променевої терапії, одночасно з яким проводять короточасну гіперглікемію, внутрішньовенне лазерне опромінення крові, а протягом усього курсу лікування призначають Вобензим і надвисокі дози вітамінів А, Е, С, причому перед кожною з перших укрупнених фракцій опромінення призначають перорально суспензію метронідазолу.

Між сукупністю істотних ознак запропонованого способу та очікуванням технічним результатом, що може бути досягнутий, виявляється наступний причинно-наслідковий зв'язок: поєднання променевої терапії з впливом низькоенергетичного лазера, із внутрішньовенним лазерним опроміненням крові, постійним магнітним полем із застосуванням таких фармакологічних модифікаторів, як короточасна гіперглікемія, поліензимна терапія, гіпервітаміноз А, Е, С дозволяє робити радіосенсибілізуючу дію, що ґрунтується на синхронізації клітинного циклу, ефектах реооксигенації, гемостимуляції пострадіаційного відновлення.

Пропонований спосіб полягає в наступному.

На першому етапі лікування хворим з діагнозами рак гортані $T_2-T_1N_xM_0$ проводять курс променевої терапії на апараті «Агат-р-1» методом укрупнених фракцій до сумарної осередкової дози - 12гр, потім продовжують методом суперфракціонування дози до 30гр. Другий етап лікування проводять після двотижневої перерви за ідентичною схемою до сумарної осередкової дози 60гр. Перед кожним сеансом опромінення здійснюють омагнічування пухлини і зон регіонарного метастазування спеціально сконструйованим апаратом. До і під час сеансу променевої терапії використовують внутрішньовенне низькоенергетичне лазерне опромінення крові. Вплив низькоінтенсивним інфрачервоним випромінюванням проводять на проекцію пухлини і регіонарних лімфатичних вузлів на шкірну методом сканування. Схема проведення магніто-лазерної імунотерапії під час здійснення дистанційної γ -терапії виглядає таким чином:

нашкірне опромінення всієї площі проекції груднини;

на проекцію крил клубових кіст впливали на шкірну методом сканування;

селезінку опромінюють у проекції середньо-лопаткової лінії.

Проводять до 7 сеансів через день. Фізичну імунотерапію починають після сумарної осередкової дози 15гр.

Після укрупнених фракцій променевої терапії хворим проводять короточасну гіперглікемію. Протягом усього курсу лікування пацієнтам призначають поліензимний препарат - Вобензим, фірми Mucos-Farma, Німеччина, а також надвисокі дози вітамінів А - 800000 МЕ, Е - 0,8м у вигляді препарату А.Е. Mulsin, фірми Mucos-Farma, разом з аскорбіновою кислотою в добовій дозі 1-2г. Усім пацієнтам перед кожною з перших укрупнених фракцій опромінення, призначають перорально суспензію метронідазолу. Місцеве на шкірні покриви, що попадають у зону опромінення наносять мазь Wobe-Mucos, фірми Mucos-Farma, чи 10% метилурацилову. У разі потреби застосовують симптоматичну терапію. Відомості, що підтверджують можливість використання винаходу.

Запропонованим способом було проліковано 210 хворих на рак гортані $T_2-T_1N_xM_0$ стадії, термін спостереження від 1 до 3 років.

Хворі були розділені на 2 групи. 1-а група була пролікована по способу-прототипові, 2-а - запропонованим способом

У групі хворих, пролікованих по способу-прототипові відбулося зниження кількості еритроцитів, гемоглобіну. У процентному відношенні кількість лімфоцитів у лейкоцитарній формулі зменшилася з $36,7 \pm 1,1\%$ до $24,4 \pm 0,6\%$. Так само відзначена тенденція до зниження абсолютної кількості лейкоцитів на 20,9%, абсолютної кількості моноцитів - на 34,5%. У процентному відношенні зміст моноцитів зменшився з $5,5 \pm 1,7\%$ до $4,6 \pm 1,2\%$. Абсолютна кількість сегментоядерних лейкоцитів практично не змінилася, а в процентному відношенні їхній вміст зріс з $55,6 \pm 3,7\%$ до $67,9 \pm 3,9\%$.

У групі хворих, пролікованих запропонованим способом, не відзначено статистично-достовірних змін у вищенаведених параметрах крові. Однак є певні тенденції до їх зміни. У порівнянні з вихідними даними зросла кількість еритроцитів на 3,5% і гемоглобіну на 3,9%. Кількість лейкоцитів зменшилася на 7,2%, абсолютна кількість лімфоцитів - на 28,1%, а їхній процентний вміст - з $37,8 \pm 6,3\%$ до $29,3 \pm 4,6\%$. Абсолютна кількість моноцитів і сегментоядерних лейкоцитів практично не змінилася, а процентне співвідношення з вираженими індивідуальними коливаннями зросло з $4,6 \pm 1,2\%$ до $5,2 \pm 1,7\%$ і з $56,6 \pm 3,1\%$ до $59,9 \pm 2,9\%$ відповідно.

Динаміка В-лімфоцитів характеризувалася збереженням їхньої абсолютної кількості зі статистично-достовірним підвищенням їхнього процентного вмісту в лейкоцитарній формулі. У той же час у групі хворих, пролікованих по способу-прототипу відзначено зниження їх абсолютної і відносної кількості. Показники Т-лімфоцитів у групі хворих, пролікованих запропонованим способом, характеризувалися збільшенням на 22,3%, так само відзначалося зростання абсолютної кількості Т-хелперів, причому процентного їхнього співвідношення, у 1,2 рази. У групі хворих, пролікованих по способу-прототипу кількість Т-лімфоцитів зменшилася в 2,4 рази, абсолютна кількість Т-хелперів - у 2,3 рази, а Т-супресорів - у 2,5 рази. Значне зниження вмісту Т-лімфоцитів,

особливо субпопуляції Т-хелперів, нижче 0,22-10%, і підвищення Т-супресорів, більше 0,32-10%, асоціюється з несприятливим прогнозом захворювання.

У групі хворих, пролікованих запропонованим способом, хелперно-супресорний індекс змінився з $2,52 \pm 0,13$ до $3,66 \pm 0,11$, а в групі хворих, пролікованих по способу-прототипу - з $2,43 \pm 0,16$ до $2,64 \pm 0,14$. Зниження цього показника можна розцінювати як імуносупресію, а підвищення - відповідно як імуностимуляцію. Фагоцитарне число і фагоцитарна активність нейтрофілів у групі хворих, пролікованих запропонованим способом, збільшилася в 1,2 рази, при тенденції до зниження їх у групі хворих, пролікованих по способу-прототипу.

Тривалість лікування по способу-прототипу склала в середньому 45 ліжок-днів, а запропонованим способом - 30-32 ліжок-днів.

Хворі обох груп проведенню лікування переносили відносно задовільно, виражених негативних ефектів у загальному стані організму, а також з боку шкіри, слизової оболонки гортані і прилеглих тканинних структур, що перешкоджають проведенню терапії, відзначено не було. Індекс Карновського в процесі лікування складав не менше 70.

Безпосередня ефективність проведеного лікування оцінювалася через два тижні після закінчення 1-го етапу.

При лікуванні хворих запропонованим способом повна і виражена - більш 50%, регресія пухлини відзначена в 62 пацієнтів - 78,5%, а в групі хворих, пролікованих по способу-прототипу - у 37 пацієнтів - 64,5%, при цьому в хворих у порівнюваних групах з поширеністю пухлинного ураження T_2 повна і виражена регресія новоутворення склала відповідно 100% і 72,7%, при поширеності пухлини T_2 відповідно 79,5% і 63,9%. При поширеності пухлини - T_4 , по показнику повної і вираженої регресії новоутворення, результати склали в 2-й групі - 32,1% і 35,7%, а в контрольних групах відповідно - 40% і 50%.

Після радикального курсу лікування запропонованим способом живі без рецидивів і метастазів протягом трьох і більш років 71,5%, що істотно вище в порівнянні з групою хворих, пролікованих по способу-прототипу - 40,3%. У групі хворих, пролікованих запропонованим способом, при поширеності пухлини T_2 цей показник склав 100%, T_3 - 71,0% і T_4 - 43,5%, що значно вище в порівнянні з групою хворих, пролікованих по способу прототипу T_2 - 79,4%, T_3 - 35,8% і T_4 - 39,7%.

Таким чином, застосування запропонованих фізичних і фармакологічних засобів радіомодифікації зробило гемостимулюючу та імунomodуючу дію: так, збереглися в межах нормальних значень вміст еритроцитів і гемоглобіну, вірогідно збільшився вміст Т-лімфоцитів, Т-хелперів, В-лімфоцитів. Використання запропонованого способу лікування раку гортані значно підвищує ефективність як по показниках безпосередніх, так і віддалених результатів. Істотно скорочує терміни перебування хворого в стаціонарі, покращує якість життя.

Запропонований спосіб ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1.

Хворий П., 38 років.

Д-з: Рак середнього відділу гортані. $T_3N_0M_0$, 2-а кл. гр. ПГІ - плоскоклітинний рак. Дані ЛОР огляду до лікування: горбиста пухлина, що займає середню третину правої істинної голосової складки, зв'язка не рухлива. Результати комп'ютерної томографії: відзначається об'ємне утворення праворуч у проекції голосової складки, що викликає асиметричне звуження гортані розміром $21 \times 31 \times 30$ мм із нерівними контурами. Структура обумовленого утворення неоднорідна 21-37ед. Н.І. Просвіт гортані незначно звужений. Даних за збільшення лімфовузлів не відзначено.

Висновок: Захворювання правої половини гортані вихідне з голосової складки.

Загальний аналіз крові до початку лікування: еритроцити - $3,86 \times 10^{12}/л$; Hb - 118 г/л; лейкоцити - $5,1 \times 10^9/л$; сегментоядерні лейкоцити - 56%; еозинофілії - 4%; паличкоядерні - 2%; лімфоцити - 34%; моноцити - 4%; ШОЕ - 2 мм/г. Імунограма: Т-лімфоцити - 41%; В-лімфоцити - 19%; Т-хелпери - 30%; Т-супресори - 12%; Індекс T_4/T_3 - 2,07; ЦІК - 129,1; Титр гетерогенних антитіл - 1:4; Фагоцитарне число - 46%; Фагоцитарний індекс - 4; IgG - 9,83 г/л; IgA - 2,53 г/л; IgM - 0,85 г/л.

Було проведено лікування відповідно до заявляемому способу.

На 1 етапі був проведений курс телегаматерапії методом динамічного фракціонування з короткочасною гіперглікемією, внутрішньовенне лазерне опромінення крові, місцево лазеротерапія з магнітотерапією, гіпервітаміноз А, Е, С, ензимотерапія, симптоматичне лікування.

Дані ЛОР огляду через два тижні після 1 етапу лікування: гіперемія слизової гортані, пухлини не визначається. КТ гортані: раніше обумовлене новоутворення у проекції правої голосової складки зменшилося в розмірах $8 \times 11 \times 10$ мм, структура більш однорідна 26-32од. Просвіт гортані став вільнішим. Підзв'язковий простір вільний.

Висновок: Стан після 1 етапу проведеного лікування з приводу захворювання правої половини гортані з позитивним ефектом.

На 2 етапі був проведений курс телегаматерапії двома зустрічними полями, внутрішньовенне лазерне опромінення крові, місцево лазеротерапія з магнітотерапією місцево, гіпервітаміноз А, Е, С, ензимотерапія.

Разом за курс 60гр.

Загальний аналіз крові при виписці: еритроцити $4,12 \times 10^{12}/л$; Hb - 134 г/л; Лейкоцити - $5,6 \times 10^9/л$; Сегментоядерні лейкоцити - 60%; еозинофілії - 1%; паличкоядерні - 2%; лімфоцити - 33%; моноцити - 5%; ШОЕ = 5 мм/г. Імунограма: Т-лімфоцити - 44%; В-лімфоцити - 24%; Т-хелпери 36%; Т-супресори 9%; Індекс T_4/T_3 - 4,21; ЦІК 148,1; Титр гетерогенних антитіл - 1:8; Фагоцитарне число - 60,0%; Фагоцитарний індекс - 6; IgG - 9,18 г/л; IgA - 1,32 г/л; IgM - 1,3 г/л.

При контрольному КТ дослідженні гортані через 1 рік просвіт гортані не звужений. Додаткового утворення в проекції правої половини гортані не визначається. Даних за збільшення лімфатичних вузлів у досліджуваній області не виявлено.

Висновок: Стан після лікування з приводу захворювання правої половини гортані з повною регресією пухлини.

Приклад 2.

Хворий Ю., 39 років.

Д-з: Рак гортані. $T_3N_0M_0$, 2-а кл. гр. ПГІ - плоскоклітинний рак. Дані ЛОР огляду до лікування: лімфовузли шії не збільшені, дрібна-горбиста пухлина на внутрішній поверхні надгортанника перехідна на зв'язку, що займає середню третину правого щирої голосової зв'язки. КТ: у проекції надгортанника з поширенням на голосову

складку праворуч визначається утворення з нерівними контурами розміром 24*28*31 мм, структура неоднорідна 22-34од. Відзначається асиметричне звуження просвіту гортані. Даних за наявність деструкції хрящів і збільшення лімфатичних вузлів не виявлено.

Висновок: Пухлина правої половини гортані з поширенням на область надгортанника.

ЗАК при надходженні: еритроцити - $3,64 \times 10^{12}/л$; Hb - 106г/л; лейкоцити - $6,1 \times 10^9/л$; сегментоядерні лейкоцити - 51%; еозинофільні - 3%; паличкоядерні - 3%; лімфоцити - 38%; моноцити - 5%; ШОЕ - 4мм/г. Імунограма: Т-лімфоцити - 39%; В-лімфоцити - 21%; Т-хелпери 28%; Т-супресори 13%; Індекс T_H/T_c - 2,19; ЦІК 131,6; Титр гетерогенних антитіл -1:4; фагоцитарне число - 48,0%; фагоцитарний індекс - 5; IgG - 10,57г/л; IgA - 2,93г/л; IgM - 0,91г/л.

Було проведено лікування по запропонованому способі.

Дані ЛОР огляду через два тижні після проведення 1 етапу лікування: гіперемія слизової гортані, пухлини не визначається. При контрольному КТ дослідженні раніше обумовлене утворення відсутнє.

Висновок: Стан після проведеного лікування з приводу пухлини правої половини гортані з позитивним ефектом від проведеного лікування.

Потім був проведений 2 етап лікування.

ЗАК при виписці: еритроцити $4,10 \times 10^{12}/л$; Hb - 127 г/л; лейкоцити - $5,43 \times 10^9/л$; сегментоядерні лейкоцити - 58%; еозинофільні - 1%; паличкоядерні - 3%; лімфоцити - 32%; моноцити - 6%; ШОЕ = 5мм/з. Імунограма: Т-лімфоцити - 45%; В-лімфоцити - 28%; Т-хелпери 37%; Т-супресори 10%; Індекс T_H/T_c - 4,30; ЦІК - 151,9; Титр гетерогенних антитіл -1:8; Фагоцитарне число - 67%; Фагоцитарний індекс - 6; IgG - 8,89г/л; IgA -1,43г/л; IgM - 1,56г/л.

Дані КТ через 1 рік після закінчення радикального курсу лікування: додаткового утворення в проекції надгортанника і гортані не виявлено, просвіт гортані вільний. Підзв'язковий простір вільний. Збільшення лімфатичних вузлів у досліджуваній області не виявлено.

Висновок: Стан після проведеного лікування з приводу пухлини правої половини гортані з регресією пухлини.

Застосування запропонованого способу лікування шляхом використання запропонованих фізичних і фармакологічних засобів радіомодифікації зробило гемостимулюючу та імуномодулюючу дію: збереглися в межах нормальних значень зміст еритроцитів і гемоглобіну, вірогідно збільшився зміст Т-лімфоцитів, Т-хелперів, В-лімфоцитів.

Використання запропонованого способу лікування раку гортані значно підвищує ефективність як по показниках безпосередніх, так і віддалених результатів. Істотно скорочує терміни перебування хворого в стаціонарі, покращує якість життя.