

На правах рукописи

Мамедова
Хумар Мусаевна

**Комбинированная биотерапия
болезни Боуэна и предраковых заболеваний в гинекологии.**

14.00.01 – Акушерство и гинекология
14.00.14 — Онкология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
в форме научного доклада

Москва — 2016

Работа выполнена в НИИ биотерапевтической онкологии и медицины
РАЕН, г. Москва

Официальные оппоненты:

Киселевский Михаил Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ РАМН им.Н.Н.Блохина, г.Москва.

Непомнящих Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ, профессор Института усовершенствования

врачей Национального медико-хирургического центра им.Н.И.Пирогова,
г. Москва.

Ведущее учреждение:

Многопрофильный медицинский центр доктора Кузнецова, г.Москва

Защита состоится 25 мая 2016 г. в 15.00 на заседании
диссертационного совета Д.001.014.51 по адресу:
123007, г. Москва, ул. 5-Магистральная, 14 стр.1, диссерт.зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Института регенеративной биомедицины РАЕН

Диссертация в форме научного доклада разослана _____04. 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор
Горбунов А.Э.

Оглавление

стр.

Глава 1. Общая характеристика работы	
Глава 2. Методы комбинированной биотерапии	
Глава 3. Омело-терапия	
Глава 4. Фотодинамическая терапия	
Глава 5. Комбинированная биотерапия терапия болезни Боуэна	
Глава 6. Комбинированная биотерапия дисплазии шейки матки	
Глава 7. Комбинированная биотерапия крауроза	
Глава 8. Обсуждение результатов	
Глава 9. Заключение	
Глава 10. Выводы	
Основная литература	

Глава 1. Общая характеристика работы.

Актуальность темы .

Актуальность внедрения новых методов лечения злокачественных новообразований и предраковых состояний не вызывает сомнений. Смертность от этих заболеваний по-прежнему высока, а заболеваемость качественно изменилась в сторону омоложения. Известен тот факт, что в более молодом возрасте злокачественные новообразования более агрессивны, чем в пожилом возрасте.

На фоне подавления иммунного контроля любое хроническое воспаление вирусного или бактериального генеза можно рассматривать, как предтечу злокачественного процесса. Тому виной патологическая регенерация, где стволовым клеткам позволяется делиться в более активном метаболическом режиме и поэтапной де-дифференцировке дочерних клеток. С другой стороны хронические вирусные воспаления являются отвлекающим моментом для Т-лимфоцитарной системы, которая осуществляет иммунный надзор за злокачественным ростом.

Использование стандартных клинических методов в онкологии (лучевая, химиотерапия и хирургическое лечение) эти факторы не учитывает и направлено на подавление симптома заболевания — опухолевого образования. В последние десятилетия развиваются методы таргетной биотерапии опухолей, которые принципиально отличны от классических подходов, но синергично с ними сочетаются.

Если рассматривать злокачественный процесс, как хроническое заболевание всего организма, то очевидно, что положительным результатом лечения следует считать длительность ремиссии без метастазирования и рецидивов роста. В этом случае использование методов таргетной биотерапии должно играть первостепенное значение. Тот же подход следует использовать при лечении предраковых состояний, где стандартная противовоспалительная терапия не приносит ощутимых результатов.

Среди предраковых заболеваний следует отметить:

1. Дисплазию шейки матки 2-ой — 3-ей степени
2. Эрозию шейки матки
3. Хронический цистит
4. Хронический простатит
5. Аденому простаты
6. Трещину анального отдела прямой кишки
7. Полипы толстого кишечника
8. Язвенную болезнь желудка
9. Фиброзно-кистозную мастопатию
10. Травмированный воспалённый негус

Это далеко не полный список, который может быть продолжен по сложности получения положительного лечебного результата. Из этого следует, что злокачественная онкология распространила свои щупальца

практически во все сферы медицины.

Представленная работа демонстрирует эффективность подходов таргетной (целевой) биотерапии в лечении некоторых злокачественных заболеваний и предраковых состояний, таких как болезнь Боуэна, дисплазия шейки матки и кроуроз. Если болезнь Боуэна /внутриэпидермальный рак кожи *in situ*/ явление довольно редкое, то дисплазия шейки матки 2-ой — 3-й стадии встречается часто, а это практически тоже рак *in situ*.

Как нередко бывает при лечении этих заболеваний дерматологи или гинекологи начинают лечение со стандартных противовоспалительных препаратов, направленных на подавление вирусной, бактериальной или грибковой инфекции. При этом возможно получение временного положительного лечебного эффекта и перевод острой фазы заболевания в хроническую. В последующем, когда происходит обострение болезни эти меры не приносят желаемого результата и болезнь прогрессирует. А к чему ведёт такая прогрессия совершенно понятно без лишних объяснений. И только применение комплексной биотерапии позволяет переломить эту ситуацию. Сочетание фотодинамической терапии с препаратами Хлорина-е₆ и экстракта биологически активных веществ Омелы белой «Хеликсором» позволяет подавить воспаление, фотохимически окислить неопластические клетки и провести направленную иммуномодуляцию макрофагального и Т-лимфоцитарного звена противоопухолевого иммунитета.

Лазерное излучение видимого диапазона спектра позволяет улучшить микроциркуляцию в очаге воспаления, при этом фотосенсибилизаторы избирательно накапливаются в перерождённых клетках и под воздействием лазерного излучения переходят в возбуждённое триплетное состояние, что приводит к образованию синглетного кислорода внутри клетки. А применение Хеликсора приводит к повышению общего метаболизма организма, на фоне чего активизируется противоопухолевая иммунная защита. Такой подход позволяет получить стойкую ремиссию заболевания. Естественно, в осложнённых случаях, при высоких титрах вирусной инфекции оправдано применение и противовирусной терапии, а при бактериальной агрессии антибиотикотерапию.

Новизна темы.

Комбинированная биотерапия в лечении столь актуальных патологий, как онкологические заболевания и предраковые состояния по результатам лечения демонстрирует высокую эффективность и нуждается в широком внедрении в лечебную практику. Её использование возможно, как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами лечения. Отсутствие побочных явлений, кроме

индивидуальной гиперчувствительности к используемым лекарственным препаратам, позволяет использование этих методик у декомпенсированных и ослабленных больных и при наличии сопутствующих заболеваний других систем организма. В лечении болезни Боуэна такой подход является полной альтернативой другим методам лечения, а в лечении дисплазии шейки матки позволяет провести органосохраняющую терапию и сохранить естественную детородную функцию женщины.

Широкое внедрение комбинированной биотерапии необходимо рассматривать не только, как лечебное пособие, но и как эффективный профилактический подход в области злокачественной онкологии. Следует отметить, что это направление практически отсутствует, как у нас, так и за рубежом.

В работе наглядно отражены новые подходы в лечении онкологических заболеваний методами комбинированной биотерапии с использованием Фотодинамической терапии с препаратом отечественного производителя и немецким направлением с применением экстракта Омелы белой — Хеликсором. Отсутствие побочных явлений с одной стороны и высокая терапевтическая активность в сравнении с другими клиническими методами определяет предложенную тактику, как приоритетное направление в лечении многих аналогичных патологий.

Цель и задачи исследования.

Основной целью исследования является разработка более эффективных подходов в лечении болезни Боуэна и дисплазии шейки матки. Для достижения этой цели были применены схемы комбинированного использования Фотодинамической терапии и экстракта биологически активных веществ Омелы белой.

Показано, что для мониторинга терапевтической эффективности возможно применение Флуоресцентной диагностики накопления препарата в патологической зоне до и после курса терапии.

Задачами исследования являются:

1. Разработка терапевтических режимов фотодинамической терапии с препаратом хлоринового ряда «Радахлорином», оптимизация доз введения препарата.
2. Отработка разовых и курсовых энергетических нагрузок лазерной фотоактивации при амбулаторном лечении пациентов.
3. Изучение эффективности Флуоресцентной диагностики для мониторинга результатов проведённой комбинированной терапии.
4. Разработка оптимальной схемы применения Хеликсора и длительность его применения в комбинированной терапии.
5. Оформление полученных результатов в научных статьях и

методических рекомендациях для врачей.

Материалы и методы исследования:

В исследовании отобраны группы пациентов с болезнью Боуэна и дисплазией шейки матки на разных стадиях развития заболеваний. В исследовании учитывался *anamnesis morbi* по длительности заболевания, частоте рецидивирования и методам терапии до лечения комбинированной биотерапией. Для верификации диагнозов при необходимости подтверждения проводили биопсии на цитологическое или гистологическое исследование. В изучении накопления препарата в патологически изменённой зоне и мониторинга терапевтической эффективности использовали флуоресцентную диагностику.

Методы исследования:

1. Цитологическая верификация болезни Боуэна и дисплазии шейки матки
2. УЗ-исследование малого таза и лимфатических коллекторов
3. Клинический и биохимический анализ крови
4. Флуоресцентная диагностика до и после лечения
5. Внутривенное и местное введение фотосенсибилизатора «Радахлорин»
6. Внутривенное и подкожное введение препарата «Хеликсор»
7. Термометрия и анализ температурных кривых
8. Лазерная фотоактивация патологических зон низкоинтенсивным лазерным излучением 660нм.

Научно-практическая значимость исследования.

Разработанный в НИИ Клинической онкологии РОНЦ РАМН им Н.Н. Блохина фотосенсибилизатор «Радахлорин» по своим биологическим и терапевтическим свойствам превосходит зарубежные аналоги и может быть применён по широкому спектру различных заболеваний. Кроме высокой противоопухолевой активности этот препарат накапливается в зонах острого и хронического воспаления различного генеза, что обеспечивает его противовоспалительную реакцию после лазерной фотоактивации. Сочетание Фотодинамической терапии с Омелотерапией позволяет закрепить полученный терапевтический эффект и перестроить метаболизм организма на более высокий противорецидивный и противометастатический режим.

В исследовании показана высокая эффективность применения комбинированной биотерапии при лечении болезни Боуэна и дисплазии шейки матки, что является практическим руководством для широкого применения этого подхода в амбулаторных и стационарных условиях.

Результаты и формы внедрения в биотехнологию, медицину и

практику здравоохранения.

Фотодинамическая терапия с препаратами нового поколения имеет большие перспективы развития. Здесь в первую очередь следует отметить, что разработка новых форм препаратов /металокомплексов хлорина/ может значительно повысить тропность накопления определённых органах-мишенях. А фармацевтическая композиция Хлорина с наночастицей Фуллерен может усилить не только процесс образования синглетного кислорода, но и модулировать звенья противоопухолевого звена Т-лимфоцитов. Таким образом ФДТ имеет большие перспективы в **биотехнологии**.

Сочетание с гиперметаболическим экстрактом биологически активных веществ Омелы белой «Хеликсором» - это сочетание лечебной и профилактической противорецидивной тактики, что безусловно прогрессивно. Возникающие рецидивные проблемы после радикального лечения просто перечёркивают все усилия на первом этапе. Это — главная проблема в лечении онкологических заболеваний. Комбинированная биотерапия позволяет решить этот вопрос в **практическом плане**.

Кроме того методы таргетной биотерапии не только сочетаемы с другими клиническими методами лечения, но и способны патенцировать терапевтический эффект. При таком сочетании ряд побочных явлений от применения полихимиотерапии во многом нивелируется, например, нет выраженного падения тромбоцитов при использовании препаратов цисплатины.

Лазерное излучение препятствует возникновению трофических нарушений нормальных тканей после лучевой терапии. А повышение реактивности организма у ослабленных больных благотворно влияет на эффективность применяемой терапии.

Следует отметить, что предлагаемая методология комбинированной биотерапии представляет собой сочетание двух клинических методов лечения онкологических заболеваний: российское направление — ФДТ опухолей и немецкое — Омелотерапия. Учитывая быстротечность онкологических заболеваний, негативных исход и высокую травматичность клинических методов лечения, применение новых методологий и иными механизмами действий должно иметь большое значение для **практики здравоохранения**.

Формы внедрения.

На основании Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012г. "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "онкология", пп.22 — 25 регламентировано внедрение Фотодинамической терапии в профильные онкологические учреждения для оказания лечебного пособия:

«Отделение фотодинамической терапии организуется в структуре Диспансера и

медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями с целью проведения фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики больных с онкологическими заболеваниями как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами лечения. В стационаре не менее 100 коек (мощность отделения не менее 30 коек)»

На основании этого Приказа разработанная методология комбинированной биотерапии должна внедряться повсеместно на территории РФ. Для осуществления этой задачи необходима организация учебных циклов постдипломного образования врачей в региональных центрах.

Лицензированные онкологические больницы и диспансеры осуществляют организацию стационарных отделений и амбулаторных кабинетов фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики, закупают лазерное оборудование и лекарственные препараты-фотосенсибилизаторы.

Назначение проведения фотодинамической терапии каждому конкретному пациенту осуществляется на основании консилиума врачей-онкологов разного профиля (хирург, химиотерапевт, радиолог, врач-ФДТ).

Проведение терапии препаратами Омелы белой не регламентировано программой ОМС, этот вопрос требует дополнительной административной проработки. Учитывая тот факт, что Хеликсор включён в «Реестр Лекарственных Средств» РФ положительное решение этого вопроса вполне реалистично.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

Методические рекомендации:

1. Лаптев В.П., Ролик И.С., Мамедова Х.М. Комбинированная биотерапия онкологических заболеваний кожи. Методические рекомендации. М.: МК Эдис Мед Ко. 24 с.

Тезисы:

2. Мамедова Х.М. Новый эффективный подход в лечении болезни Боуэна методами комбинированной биотерапии. Тезисы. //Эндобионт. 2016. 1. С.53.
3. Мамедова Х.М. Комбинированная терапия рака слизистой полости рта с использованием Хеликсора и ФДТ. Тезисы.//Эндобионт. 2016. 1. С.54.

Статьи:

4. Лаптев В.П., Ролик И.С., Ибрагимов Т.М., Мамедова Х.М. Экстракты *Viscum album* и фотосенсибилизаторы в лечении рака кожи. В сб.: Развитие гомеопатического метода в современной медицине. Сборник материалов XXVI Московской международной гомеопатической конференции 22-23 января 2016 г. Новосибирск: Гомеопатическая книга, 2016. С.98-104.

5. Лаптев В.П., Ролик И.С., Ибрагимов Т.М., Скрипкин Е.Н., Мамедова Х.М. Комбинированная околелотерапия рака кожи. //UK Academy of Education: scientific magazin". 2016. 1. 15-19.
6. Лаптев В.П., Ролик И.С., Мамедова Х.М. Рекомендации по использованию Хеликсора и фотодинамической терапией при онкологических заболеваниях кожи. //Эндобионт. 2016. 1. 24-29.

Глава 2. Методы комбинированной биотерапии.

Кроме используемой нами комбинированной терапии онкологических заболеваний, состоящей из Фотодинамической терапии опухолей с применением фотосенсибилизатора «Радахлорин» и экстракта биологически активных веществ Омелы белой «Хеликсор» следует отметить методы таргетной (целевой) биотерапии, также применяемые в онкологической практике.

Сюда относятся лекарственные препараты на основе моноклональных антител, цитокиноterapia, ЛАК-терапия, противоопухолевые вакцины, которые также были включены в схемы лечения онкологических больных для усиления необходимых звеньев иммунной системы и защиты иммуноцитов при полихимиотерапии.

Лекарственные препараты на основе моноклональных антител, такие как Авастин и Герцептин, хорошо зарекомендовали себя в комплексной терапии коло-ректальных раков, злокачественных новообразований желудка, печени, поджелудочной железы и опухолей молочной железы. Наличие на мембране опухолевой клетки эмбрионального антигена-мишени для моноклональных антител в определённой стадии прогрессии опухоли обеспечивает целевое поражение злокачественных клеток. Для Герцептина таким рецептором является антиген Her2-нео. При его высоких титрах (+++) оправдано применение это препарата в схемах лечения злокачественных опухолей молочной железы. По механизму действия реакцию на моноклональные антитела можно сравнить с действием противоопухолевых вакцин с той разницей, что вакцинация приводит к образованию собственных противоопухолевых антител в организме больного.

Противоопухолевые вакцины по природе активного начала делятся на ауто-вакцины и ксено-вакцины. Ауто-вакцины — это материал злокачественных клеток больного, получаемый при операции, который инактивируют сублетальной дозой гамма-излучения или аналогичной дозой Митомицина-С. Материал готовят ex tempore, а для усиления иммунного ответа добавляют различные адьюванты. Ксено-вакцины готовят из опухолевого материала животных с добавлением адьювантов без какой-либо инактивации. Здесь использован фактор гистосовместимости по H-2 локусу, что предотвращает возможность роста злокачественных клеток в месте введения вакцины. Вакцины

готовят *ex tempore* и вводят в течение суток. Реакция организма на ксено-вакцины бывает более выраженная, чем на ауто-вакцины. Возможно повышение температуры до 39 — 40С, т.к. иммунная реакция сопровождается выбросом опухоль/некротизирующего фактора (ОНФ), который напрямую действует на центр терморегуляции в ЦНФ.

Цитокиноterapia располагает рекомбинантным аналогом природного ОНФ. Этот препарат называется Рефнот. Его применение рекомендовано МЗ РФ при проведении различных схем полихимиотерапии. Но высокая гипертермическая реакция при введении Рефнота наблюдается в 10% случаев, поэтому как монотерапия злокачественных новообразований возможна, как паллиативное пособие.

ЛАК-терапия направлена на активацию собственных Т-лимфоцитов организма интерликином-2 для подавления таких тяжёлых осложнений злокачественного роста, как клеточный асцит и плеврит. В отличие от внутривенного введения химиопрепаратов, которое сопровождается рядом токсических явлений, использование ЛАК-терапии для подавления рецидива асцита или плеврита не имеет побочных реакций. Возможно сочетание этой методики с введением Ронколейкина, Радахлорина и Хеликсора. Такое сочетание позволяет максимально быстро подавить эти грозные осложнения злокачественного роста.

В последние годы для активации НК-клеток (натуральных киллеров лейкоцитарного и лимфоцитарного звена иммунитета) используют различные формы противоопухолевых грибов (Шиитаке, Весёлка и др.). Лекарственный препарат Биобран, представляющий экстракт мицелия гриба Шиитаке с добавлением рисовых отрубей для перорального применения используют в сочетании с любыми схемами полихимиотерапии

Таким образом, таргетная биотерапия опухолей обладает значительным арсеналом эффективных методов лечения, которые могут быть использованы как самостоятельно, так и в сочетании с лучевой и химиотерапией.

В последующих главах работы освещены базисные направления комбинированной биотерапии на основе Фотодинамической терапии с применением лекарственного препарата «Радахлорин» и экстракта биологически активных веществ Омелы белой «Хеликсор».

Глава 3. Омелотерапия.

Омела белая, это кустарник-полупаразит, который получает воду и минеральные вещества от растения-хозяина (из хвойных на сосне и пихте а из лиственных на яблоне, иве, тополе, клёне, берёзе, боярышнике и даже дубе, грабе и грецком орехе). Примечательно, что период цветения этого растения приходится на февраль, когда во многих районах ещё снежная зима. Уже этот факт свидетельствует об

особых реактивных свойствах этого растения.

Омела белая представляет собой вечнозелёный кустарник с белыми ягодами, паразитирующий на различных лиственных и хвойных деревьях-хозяевах и напоминает собой шарообразные скопления, которые особенно заметны, когда на ветвях нет листьев. Многие путают их с гнездами птиц, а на самом деле это Омела белая, растение-паразит в форме шара, живущее за счёт соков деревьев.



Эффективность метода омелотерапии рака научно доказана в многочисленных экспериментальных исследованиях у нас и за рубежом. Омелотерапия в немецкой онкологии рассматривается как 4-й метод лечения рака, а препараты из экстрактов омелы белой оплачиваются медицинскими страховыми компаниями. Лекарственная форма препарата Омелы белой «Хеликсор» является одним из базисных препаратов в лечении онкологических заболеваний и предраковых состояний.

Хеликсор используется в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях в различных странах мира: Германии, Австрии, США, Швейцарии, Люксембурге, Швеции, Финляндии, Южной Корее, Перу, Чили, Эквадоре, Китае и в России. Хеликсор включён в «Энциклопедию клинической онкологии» как средство биотерапии и иммунореабилитации больных раком [Энциклопедия клинической онкологии - 2004, с. 1246, 1282, 1369].

Наиболее широко используются экстракты двух видов омелы белой: яблоневая Омела *Viscum album Mali*, произрастающая на яблонях. Экстракты яблоневой Омелы — Helixor M (Хеликсор-M) и пихтовая Омела *Viscum album Abietis*, произрастающая на пихтах. Экстракты пихтовой Омелы — Helixor A (Хеликсор-A). Они представляют собой стандартизированные неферментированные стерильные водные экстракты из свежей Омелы белой в ампулах 1–2 мл в концентрациях: 0,01 мг, 0,1 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 50 мг, 100 мг.

Подразделение Хеликсора на типы А и М обусловлено качественными различиями его состава, связанными с происхождением исходного сырья – из омелы, растущей на различных деревьях-хозяевах: пихте и яблоне.

За последние годы показания к применению экстрактов Омелы белой, наряду с лечением злокачественных опухолей, существенно расширились. Они стали применяться при артрозах, вирусных гепатитах, предраке, дерматозах, гипертонии, атеросклерозе, диабете, бронхиальной астме, мигрени, эпилепсии, невралгиях, дисменорее, эндометриозе, миомах, геморрагических состояниях и др.

По химическому составу Хеликсор А и М отличаются, но представляют собой широкий спектр биологически активных соединений, влияющих на клетки организма: аминокислоты, амины, протеины и гликопротеины, моно- и полипептиды, олиго- и полисахариды, стерины, флавоноиды и др., которые участвуют в торможении роста опухолевых клеток, посредством ингибирования рибосомального синтеза белка, нарушения структуры мембраны клетки. Параллельно с прямой цитотоксической реакцией, отмечено усиление фагоцитоза и активности НК-клеток, функциональной активности макрофагов и Т-лимфоцитов, высвобождение интерферона.

Экстракты Омелы белой являются ингибиторами неоангиогенеза, благодаря которому разрастается опухоль. Образование новых кровеносных сосудов является решающим и абсолютно необходимым шагом для роста опухоли, инвазии и метастазирования. Поэтому замедление ангиогенеза является одной из целей в лечении злокачественных опухолей, что показано во многих экспериментальных исследованиях отечественных и зарубежных авторов.

Действие Хеликсора на гуморальное звено иммунитета выражается в увеличении синтеза цитокинов, активации клеточного иммунитета, влияя на функциональную активность НК-клеток (натуральные киллеры лейкоцитарного и лимфоцитарного звеньев), Т-лимфоцитов и моноцитарно-макрофагальное звено. Кроме того Хеликсор стимулирует метаболическую активность организма, о чём свидетельствует повышение температуры после введения препарата. Эту особенность можно расценивать, как прогностический тест при тяжёлых формах онкологических заболеваний — чем ниже дозировка препарата, на которую организм реагирует повышением температуры, тем выше реактивность организма и возможность получения положительного терапевтического эффекта.

В отличие от противоопухолевых химиопрепаратов, вызывающих побочные токсические, канцерогенные и мутагенные эффекты в неповреждённых тканях, при применении Хеликсора они не возникают. Применение Хеликсора сопровождается восстановлением собственных реактивных сил организма за счет стимуляции воспалительных и иммунологических реакций. Во многих клинических исследованиях

установлены разнообразные эффекты при инъекировании Хеликсора при злокачественных опухолях. Так, при неоперабельных или метастазирующих опухолях Хеликсор способствует замедлению опухолевой прогрессии, а в ряде случаев – остановке роста опухоли. При этом, чем старше возраст больного, тем больше вероятность торможения роста опухоли. У таких больных наблюдается существенное улучшение общего состояния, повышение качества жизни и увеличение выживаемости. Во многих клинических исследованиях установлены разнообразные эффекты при инъекировании Хеликсора при злокачественных опухолях. Так, при неоперабельных или метастазирующих опухолях Хеликсор способствует замедлению опухолевой прогрессии, а в ряде случаев – остановке роста опухоли. При этом, чем старше возраст больного, тем больше вероятность торможения роста опухоли. У таких больных наблюдается существенное улучшение общего состояния, повышение качества жизни и увеличение выживаемости.

Применение Хеликсора в онкологии в основном осуществляется по следующим направлениям: противоопухолевая терапия как солидных злокачественных опухолей, включая опухоли головного мозга, так и гемобластозов — лимфом, лейкозов, лимфогранулематозов и др., а также иммунореабилитация, крайне необходимая после проведения курсов полихимиотерапии. Оптимальным положительным терапевтическим эффектом в лечение онкологических заболеваний является длительная ремиссия процесса, когда в организме нет новых метастазов в отдалённых и рецидивов роста опухоли после радикального лечения. Такое состояние возможно поддерживать профилактическими курсами комбинированной биотерапии.

Варианты парэнтерального введения Хеликсора:

1. Подкожное дробное
2. Внутривенное капельное
3. Внутриполостное струйное
4. Внутриорганное,
5. Внутриопухолевое



Подкожное введение Хеликсора является базисным методом Омело-терапии. Технически оно осуществляется аналогично с введением инсулина, но разделяя содержимое шприца на 3 — 4 части в разные точки. Возможно введение препарата в наружную поверхность бедра и плеча, в зону сосцевидного отростка, живот, пахово-подвздошную область, спину, воротниковую зону, надлобковую область и зоны молочных желёз. Инъекции необходимо проводить в зонах, близких к патологическому процессу. Необходимо выполнять подкожное введение, не внедряясь глубже в жировую ткань, во избежание адсорбции препарата в жировые клетки. В таком случае реакция на подкожное введение Хеликсора даже в повышенных дозировках (50 и 100мг) может быть стёртой.

Подкожные введения начинают с минимальной дозировки /0,01/ и при отсутствии выраженной гиперэргической и местной реакции /папула более 1см/ пошагово повышают дозу препарата. Терапевтическая дозировка препарата является той, на которую местная гиперэргическая реакция более 1см, а через несколько часов после введения наблюдается повышение температуры до субфебрильных значений. При определении рабочей подкожной дозы препарата возможно подключение внутривенных введений Хеликсора в повышенных дозировках — 50, 100мг и более.

Внутривенно-капельное введение Хеликсора проводится при тяжёлых формах онкологических заболеваний параллельно с подкожными инъекциями. После определения эффективной подкожной дозировки препарата с выраженной местной и общей реакцией высокие дозы Хеликсора, начиная со 100мг, вводят внутривенно капельно в разведении 1:10. Механизмы действия препарата при подкожном и внутривенном введении разные. При подкожном максимальных эффект достигается стимуляцией дендритных макрофагов, тогда как при внутривенном введении происходит активация центрального полиморфного звена иммунитета /моноциты, Т-лимфоциты, НК-клетки/. Такое сочетанное подкожное и внутривенное введение препарата обеспечивает максимальный терапевтический эффект противоопухолевой иммунной атаки.

Внутриполостное введение Хеликсора используется после дренирования плевральной или брюшной полости при клеточных плевритах и асцитах любой онкологической природы для предотвращения рецидива этих осложнений роста злокачественных опухолей. Препарат нужно развести в объёме 1:10 в физиологическом растворе в дозировке от 100мг до 300мг. Возможно сочетание внутриполостной терапии Хеликсором с ЛАК-терапией и введением Ронколейкина, а также Цитоиммунолюминисцентной терапией (ЦЛТ) с

введением Радахлорина. Это сочетание позволяет максимально быстро купировать столь тяжёлые осложнения без побочных токсических действий на органы и ткани организма..

Внутриорганное и внутриопухолевое введение препарата в простату, матку, молочную железу вызывает цитотоксическую и цитостатическую реакции в злокачественных клетках, получить антиангиогенную реакцию в опухоли и значительно повысить фиксацию фотосенсибилизатора Радахлорин в зоне поражения. Таким образом мы можем получить синергизм разных по механизму действия лечебных мероприятий и ускорить процесс подавления роста опухоли. Для усиления противоопухолевого эффекта, если это необходимо, комбинированная биотерапия может сочетаться с лучевой терапией, но в меньших дозировках. В этом случае не наблюдаются побочные эффекты на нормальные ткани, пограничные с опухолью.

При гипертонической болезни возможно применение Хеликсора внутрь и сублингвально.

Классическая схема введения Хеликсора предполагает подкожные инъекции 3 раза в неделю в постепенно повышающихся концентрациях (ступенчатое повышение концентрации) на начальном этапе. Переход на более высокую степень концентрации осуществляется через каждые 1–2 недели: 0,01 мг, 0,1 мг, 1 мг, 5 мг, 10мг, 20мг, 30мг, 50мг, 70мг, 80мг, 100мг, 150мг, 200мг, 250мг, и т.д.

Интенсивная схема представляет собой модификацию классической схемы. Она предполагает ежедневные подкожные, внутривенные (в т.ч. инфузии), внутрисполостные, перитуморальные, внутриопухолевые или другие виды инъекций (по 8 инъекций каждой ступени в течение 2-х недель) с выходом на концентрации 500мг и более. Основным показанием для проведения инфузионной омелотерапии является болевой синдром у больных с опухолевой прогрессией, т.к. подкожное введение в этих случаях практически неэффективно. При высокодозной инфузионной омелотерапии можно добиться ремиссии опухолевого процесса с большей вероятностью, чем при подкожном введении Хеликсора.

Длительность инъекционной омелотерапии Хеликсором не имеет ограничений (как непрерывно, так и с перерывами) и определяется характером патологии и решаемыми терапевтическими задачами. Омелотерапия неоперабельных или метастазирующих опухолей в большинстве случаев улучшает качество жизни больных и проводится неограниченно долго. При использовании радио- и химиотерапии инъекции Хеликсора продолжают без перерывов.

Показания к Омелотерапии.

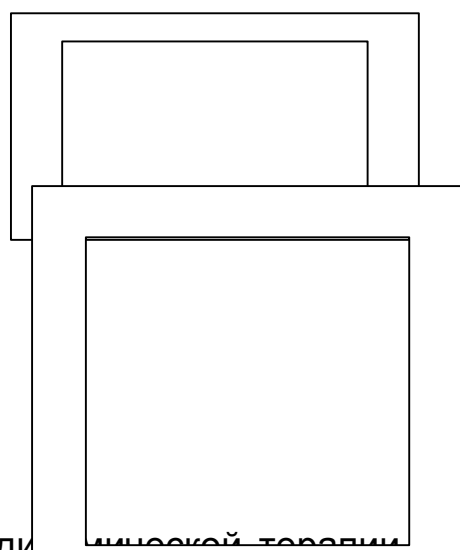
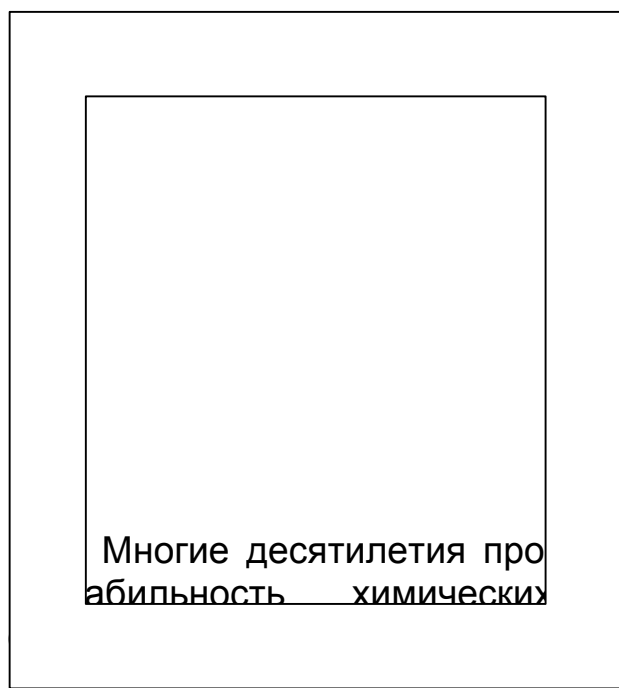
1. Доброкачественные опухоли: миома матки, фибромиома, лейомиома, папилома кожи, аденома предстательной железы, аденома гипофиза, липома, полипы толстого кишечника.
2. Предраковые состояния: это хронические воспалительные вирусные и бактериальные заболевания, резистентные к стандартной терапии и характеризующиеся частыми обострениями и короткими ремиссиями. Для них характерны клеточные дисплазии, гиперплазии, метаплазии, что в конечном итоге приводит к появлению рака *in situ*. Для желудочно-кишечного тракта к таким заболеваниям относятся гастрит, язвенная болезнь желудка, гепатиты В и С, хронический панкреатит, колит, трещина прямой кишки. Для молочной железы — фиброзно-кистозная мастопатия, для половой сферы эрозия шейки матки, дисплазия 2-ой 3-ей степени, крауроз, простатит. Для ротовой полости — длительное хроническое раздражение слизистой полости рта имплантатами и протезами, травмирование инородными предметами (нередко рыбными костями). Возможно в патогенезе развития злокачественного процесса в полости рта не последнюю роль играет изменение pH в сторону закисления.
3. Рак *in situ*: рак на месте. Это начальная фаза развития злокачественного роста, которая не инвазирует в окружающие ткани, но гистологически подтверждает анаплазию клеток. Эта форма характерна для слизистой оболочки губ, и ротовой полости, пищевода, гортани, бронхов, шейки матки, анальной части прямой кишки, эпителия мочевыводящих путей, эпителия молочной железы. Такая форма рака наблюдается после длительного хронического воспалительного процесса в органе или ткани при снижении общей реактивности организма и подавлении иммунитета (Т-лимфоцитарного и макрофагального звена). Результатом применения комбинированной биотерапии может быть полное излечение без каких-либо признаков злокачественного роста. В лечение таких заболеваний при наличии высоких титров вирусной агрессии оправдано применение противовирусной терапии и антибиотиков при наличии патологической флоры.
4. Кисты: это патологические полости в секретирующем органе с жидкостным, сальным или слизистым содержимым в результате затруднения оттока. Особенностью омелотерапии при этих состояниях в том, что наряду с подкожными инъекциями рекомендованы инъекции *Helleborus foetidus (niger)* и внутренний приём протеолитических ферментов Протеаза (4 — 5 раз в день).
5. Рубцы и келоид: это грубая соединительная ткань, замещающая

функциональную на месте травм, ожогов и других повреждений. При длительном механическом травмировании с последующим инфицированием этих зон появляются активные дисплазийные и метаплазийные клетки и угроза их озлокачествления. Омелотерапию следует проводить в сочетании с Протеазой.

Комплексное применение Хеликсора во многих случаях необходимо с целью оказания более выраженного цитостатического или цитотоксического эффектов, для улучшения переносимости противоопухолевой терапии, повышения чувствительности опухолевых тканей к химио- и радиотерапии, сохранения антиоксидантного потенциала организма, защиты нормальных тканей от токсического, канцерогенного и мутагенного влияния этих методов противораковой терапии, сохранения противоопухолевого иммунитета, поддержание гемопозза.

Глава 4. Фотодинамическая терапия.

Фотодинамическая терапия опухолей (ФДТ) основана на парэнтеральном применении фотоактивных препаратов с последующей активацией лазерным излучением в полосе поглощения этих препаратов. В результате такой активации препараты поглощают фотоны и переходят в возбуждённое триплетное состояние. Далее энергия импульса передаётся на окружающую диссоциированную воду (Н-ОН), в результате чего появляется синглетный кислород (O), который провоцирует реакцию перекисного окисления липидов в клетках и повреждение внутриклеточных мембран.

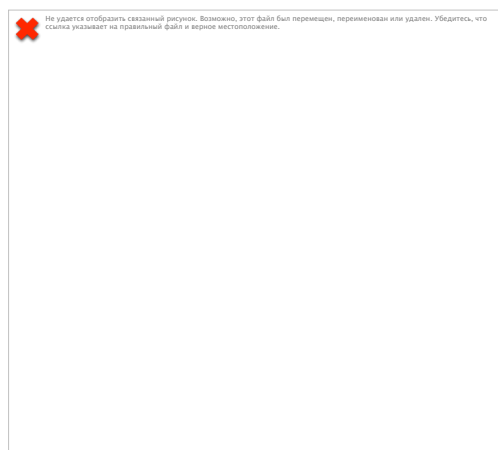


форм соединени
вами. При длительном хранении или
да воздуха они быстро теряли

фотоактивные свойства. До 1990г. исследования были направлены на изучение различных производных гематопорфирина, получаемого из крови крупного рогатого скота. В России были детально изучены такие соединения, как дериват гематопорфирина (ПГП), диметоксигематопорфирин (ДМГП), мезотетрасульфифенилпорфин (М-ТСФП), полимер гематопорфирина (ПГ). Являясь производными тетрапиррольного кольца они принципиально отличались друг от друга по фармакокинетическим показателям распределения в органах, накоплению в опухоли и выведению из организма. Так, например, максимум накопления ПГП в опухоли был значительно ниже, чем в печени и других паренхиматозных органах на протяжении суток. Выведение этого препарата из организма было замедлено и даже через полгода его тестировали в тканях печени. Однако, явных признаков хронической токсичности не наблюдалось. С другой стороны, ДМГП быстро метаболизирует в печени и выводится в кишечник с желчными пигментами. А М-ТСФП показал в 2 раза меньшую острую токсичность, чем другие соединения гематопорфирина — ЛД₅₀ — 300мг/кг веса. В 1990г. В США был зарегистрирован первый в мире лекарственный препарат-фотосенсибилизатор гематопорфиринового ряда — Фотофрин-2. По структуре это ПГП, получаемый из крови крупного рогатого скота. В 1992г. в России зарегистрировали аналогичный препарат — Фотогем. Тот негативный факт, что коровьи гематопорфирины являются полными структурными аналогами гематопорфиринов крови человека и при внутривенном введении накапливаются в высоких титрах в паренхиматозных органах, дополняется тем, что лазерное оборудование начала 90-х годов неспособно было генерировать достаточные мощности лазерного излучения нужного диапазона для получения максимальной фотодинамической реакции в тканях. Однако в последующие годы с появлением полупроводниковых лазеров в этом направлении произошёл качественный прорыв. Оборудование стало компактным и достаточно мощным.

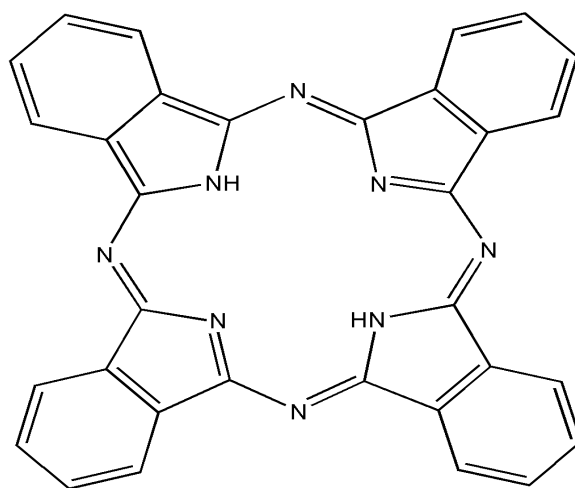


Гематопорфирин



Хлорин-е₆

В середине 90-х годов особое внимание исследователей было направлено на изучение синтетических производных фталоцианина. Привлекательные особенности этих соединений были в следующем: во первых, они химически стабильные, во-вторых, полоса поглощения фталоцианинов (675нм) значительно ближе к ИК-диапазону в отличие от гематопорфиринов, у которых полоса поглощения — 635нм, а это позволяет лазерному излучению проникать на большую глубину в ткани. Однако высокое накопление фталоцианинов в коже практически перечёркивает ценность и преимущества этих препаратов. При внутривенном введении большая часть препарата попадает в кожу и вызывает фототоксическую реакцию даже при попадании обычного рассеянного света, из-за чего пациента необходимо содержать в затемнённых помещениях несколько месяцев, в зависимости от введённой дозы препарата. Естественно, что в опухолевые клетки препарат попадает по остаточному принципу. Но, несмотря на столь серьёзные ограничения в применении, в ЕС был зарегистрирован лекарственный препарат на основе фталоцианина — Визудин, а в России его аналог — Фотосенс.



Фталоцианин

В 2000г. в РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина совместно с фармацевтической компанией Рада-Фарма был проведён скрининг соединений ряда Хлорина-е₆, получаемых из хлорофила-А сине-зелёной водоросли Спирулина. Одно из соединений, показавшее незначительный метаболический сдвиг в печени, было выбрано для углублённой разработки, в результате чего в 2003г. зарегистрировали лекарственную форму препарата для ФДТ опухолей.



Хлорин-е₆

В настоящее время это — препарат выбора для ФДТ опухолей. По химической структуре он является структурным аналогом наших естественных гематопорфиринов, соединений, образующих ГЕМ. Эти структуры необходимы в процессе деления злокачественных клеток и встраиваются в них, тогда как нормальные интерфазные клетки не потребляют препарат. Таким образом мы получаем избирательное накопление Радахлорина в опухолевых клетках. В темновой фазе без активации лазерным излучением встроенные хлориновые структуры не приносят никаких цитотоксических реакций и клетка нормально функционирует. По причине избирательности накопления в опухолевых клетках Фотодинамическую терапию с препаратами хлоринового ряда следует относить к таргетной (целевой) терапии онкологических заболеваний. Положительной особенностью Радахлорина является быстрое выведение его из организма через печень в кишечник. Даже при внутривенном введении больших доз этого препарата (1мг/кг) уже через сутки мы наблюдаем лишь следы его в крови, тогда как включённый в клеточные структуры он задерживается надолго в патологической зоне. Это свойство позволяет использовать накопительный эффект препарата в зоне лазерной активации для получения максимальной терапевтической реакции, которая выражается в виде некроза злокачественных клеток, а при минимальной фотохимической реакции манифестировать эти клетки для иммунной системы. Таким образом мы получаем прямой и опосредованный удар по опухолевому образованию.

В зависимости от чувствительности опухолей и способности накапливать фотосенсибилизатор курс ФДТ может быть разбит от однократного воздействия до 12 — 15 процедур. **При введении высоких доз препарата (1мг/кг веса) с лазерной активацией от 150Дж/см до 300Дж/см следует ожидать некротическую реакцию в опухоли уже через 1,5 часа после процедуры.** Нередко такое активное воздействие на ткани сопровождается выраженным отёком и болевым синдромом и необходимостью применения сильных анальгетиков, вплоть до наркотических. **В амбулаторных условиях**

оправдано дробное введение препарата с целью накопления его в клетках от процедуры к процедуре и лазерной активацией не выше 200Дж/см. Такая тактика позволяет избежать многие побочные реакции ФДТ и вызвать лечебный патоморфоз в опухолевом образовании. В результате происходит замещение активной опухолевой ткани на неактивную.

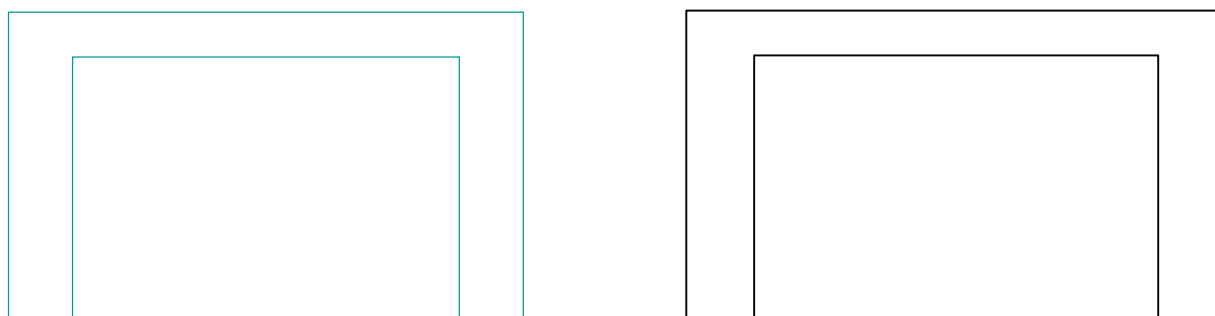
Кроме прямой деструктивной противоопухолевой реакции при Фотодинамической терапии происходит мощная иммуномодуляция противоопухолевых звеньев иммунитета. Образование синглетного кислорода в кровяном русле (артериолы, венулы, капилляры) при широкопольной фотоактивации электронно-диодными лампами (ЛЭД) в полосе поглощения 640 — 680нм (max - 660nm), приводит к выраженным функциональным и пролиферативным изменениям Т-лимфоцитов. Это хорошо показано в эксперименте, где индекс спонтанной пролиферативной активности при ФДТ с Хлорином-е6 достигал 80%, а ФГА-активации — 100%.

Табл 1. Результаты исследования активирующего действия Хлорина-е6 на иммунокомпетентные клетки.

контроль		Опыт 1		Опыт 2		Опыт 3		Опыт 4	
интактные мыши без опухоли и ФДТ		Интактные с в/б препаратом и в темноте		Интактные с пероральным преп. и ФДТ		Мыши с опух. ФДТ, в/б Х-е6 без Глюкамина		Мыши с опух., ФДТ и в/в Х-е6 с Глюкамином	
Спонт. пролиф. %	ФГА актив. %	Спонт. пролиф. %	ФГА актив. %	Спонт. пролиф. %	ФГА актив. %	Спонт. пролиф. %	ФГА актив. %	Спонт. пролиф. %	ФГА актив. %
0	1	0	0	0	25	80	100	75	100

При цитологическом исследовании материала после ФДТ с Хлорином-е6 обращает на себя значительное увеличение иммунокомпетентных клеток в очаге поражения (Т-лимфоциты, макрофаги, НК-клетки разных типов и др.), которые взаимодействуют с опухолевыми клетками. При этом наблюдается адгезия иммунцитов и мембранные контакты с опухолевыми клетками, после чего происходит осмос опухолевых клеток на разной стадии. Обращает на себя внимание взаимодействие иммунцитов между собой в виде нитевидных волокон. Во всех просмотренных полях препаратов злокачественные клетки находятся в разной стадии деструкции.

Цитология асцитной формы эмбриокарциномы после ФДТ с Хлорином-е6



Цитология саркомы с мягкотканым компонентом после ФДТ

исследования являются доказательной базой для применения ЦИЛ (цитотиммунолюминесцентной терапии) в комплексной биотерапии), когда

базой
главе

т иммунная

система организма. Таким образом, мы наблюдаем двойной механизм противоопухолевого действия: прямое фотоокисление мембран злокачественных клеток после ФДТ и вторичную агрессивную реакцию иммуноцитов, стимулированную ЦИЛ воздействием.

Такая комбинированная биотерапия хорошо сочетается с полихимиотерапией, т.к. по механизмам действия они принципиально разнятся, но синергично дополняют друг друга. Эти свойства полезно использовать в сочетании в курсами ПХТ, где включены препараты цисплатины, токсическое действие которых направлено в первую очередь на тромбоцитарное звено. Лазерная активация свободного препарата в русле крови приводит к выраженному иммуномодулирующему эффекту, в частности противоопухолевого звена иммунитета (моноциты, Т-лимфоциты, НК-клетки) и повышает количество тромбоцитов.

Используя Флуоресцентную диагностику для мониторинга лечебного процесса можно качественно отследить это замещение, т.к. неактивная ткань не будет накапливать препарат в патологической зоне. Для этого применяют видео/аппаратуру, позволяющую улавливать флуоресценцию препарата при фотоактивации лазерным излучением в полосе поглощения препарата. Программное обеспечение позволяет отфильтровать флуоресценцию собственных гематопорфиринов и градуировать степень накопления препарата в биологических тканях. До последнего времени, из-за отсутствия микрокамер, Флуоресцентную диагностику проводили только на поверхностных новообразованиях, однако в ближайшей перспективе будет возможно применение совместимых с эндоскопической аппаратурой флуоресцентных фиксаторов. Использование Флуоресцентной диагностики позволяет более чётко определить границы инвазии опухоли в окружающие ткани

и по полученной топографии провести лазерную фотоактивацию.

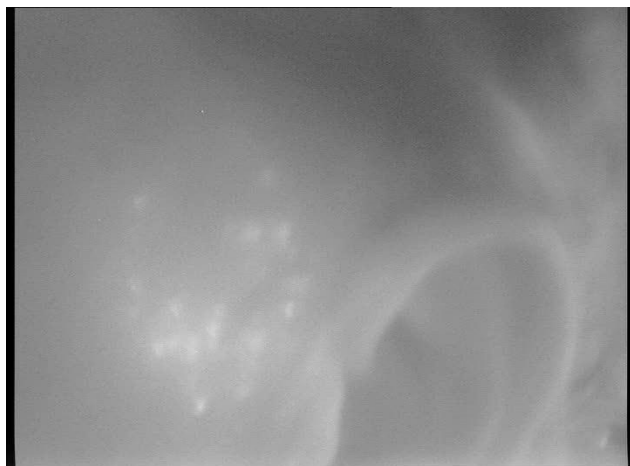


Рис. 1 Флуоресценция до терапии.

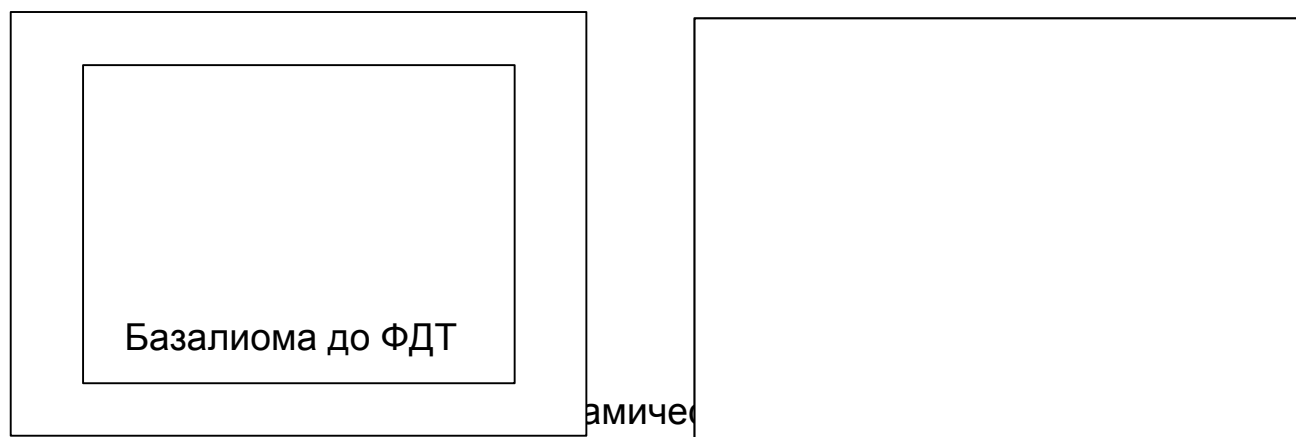
Рис. 2 Флуоресценция после

терапии

На снимках отчётливо видно накопление препарата Радахлорин в зонах посева клеток базальноклеточного рака, причём до исследования при обычном освещении краевые зоны не вызывали никаких подозрений. После курса ФДТ структура кожи полностью восстановлена, без изъязвления, рубцевания и других косметических дефектов. Это ещё одна особенность ФДТ, которая не свойственна другим деструктивным методам лечения. Даже при объёмном поражении кожи в зоне расположения опухоли и образовании сухой корки, дефект ткани постепенно замещается здоровой кожей, которая вытесняет образовавшийся на месте поражения детрит. При этом в редких случаях наблюдается присоединение вирусной или бактериальной инфекции даже на больших площадях поражения. Но если базалиома распространяется вглубь тканей и поражает базальную мембрану, то

восстановить дефект тканей невозможно и новая кожа образует плотный демаркационный валик. В этой ситуации после проведения ФДТ, подавления роста раковых клеток и признаков воспаления, возможна пересадка кожного лоскута. Для лечения базальноклеточного рака ФДТ с применением препарата Радахлорин является методом выбора, с которого следует начинать лечение.

Пример осложнённой базалиомы, где планировали инклюзию глаза.



введение препарата Радахлорин — 0,35% - 10,0 и локальным применением геля Радахлорина — 0,1% - 1%. Суммарная лазерная энергетическая нагрузка 660нм на зону деструкции составила до 5000Дж/см.

В течение первого месяца лечения отмечалось подавление вторичного воспалительного процесса и начало регенерации здоровой кожи с периферии раны. Затем регенерация кожи ускорилась и в конце 2-го месяца здоровая кожа закрыла $\frac{3}{4}$ повреждённой поверхности, а зрение полностью восстановилось.

Глава 5. Комбинированная биотерапия болезни Боуэна.

Болезнь Боуэна /внутриэпидермальный рак кожи in situ/ характерна ползущей поверхностной инвазией чаще в области промежности. Это довольно редкое заболевание, но способное перейти в плоскоклеточный рак, который способен к инвазии в окружающие ткани и метастазированию в лимфатические коллекторы и отдалённые органы. Многие исследователи этого заболевания считают, что без лечения болезнь Боуэна обязательно перерождается в плоскоклеточный рак. Однако, обычно местная терапия лекарственными средствами в виде антибактериальных, противовирусных и антимикозных мазей или гелей не приносит желаемого терапевтического эффекта, а применение только химиотерапевтических средств может обострить течение заболевания и образованию глубоких изъязвлений нормальной кожи. Лучевая терапия так же бывает не показана из-за значительной площади поражения. По

этой же причине ограничены возможности хирургического лечения.

Причины возникновения болезни Боуэна:

Среди причин, провоцирующих болезнь Боуэна следует отметить любые неблагоприятные воздействия на кожу:

1. травмирование
2. хроническое воспаление любой природы
3. чрезмерная инсоляция
4. контакт с различными химическими агентами
5. инфицирование вирусом папилломы человека
6. воздействие ионизирующей радиации
7. аутоиммунные хронические дерматозы (системная красная волчанка, плоский лишай).

Однако многие пациенты затрудняются определить причину и время начала заболевания, занимаясь самолечением и лишь тогда, когда болезнь начинает охватывать значительные участки кожи, обращаются за медицинской помощью.

На пораженном участке появляется пятно красноватого цвета, небольших размеров, имеющее неровные границы. Пятно постепенно увеличивается и с течением времени превращается в шелушащуюся бляшку, чешуйки с ее поверхности легко удаляются. С развитием опухоли на внешней поверхности бляшки возникают разнородные участки гиперкератоза — чрезмерного утолщения верхнего слоя эпидермиса, атрофические изменения, а также бородавчатые разрастания. Края очага поражения возвышаются над поверхностью кожи. Размер бляшки варьирует от 2 мм до 5 см. Если заболевание переходит в плоскоклеточный рак, поверхность бляшки начинает изъязвляться. Очаги заболевания могут быть единичными и множественными, сливающимися друг с другом. Крайне редко встречается пигментированная форма болезни Боуэна, тогда бляшки имеют темное окрашивание из-за содержания в клетках пигмента меланина.

Верификация болезни Боуэна осуществляется на основании биопсии, где на гистологическом исследовании выявляют анапластические клетки, не прорастающие все слои кожи и не повреждающие базальную мембрану. Если эти слои нарушены, то уместно рассматривать этот злокачественный процесс, как плоскоклеточный рак.

Стандартными методами лечения являются принятые в клинической онкологии хирургическое иссечение, лучевая и химиотерапия. Чаще всего образование хирургически иссекают либо

удаляют лазером или методами криодеструкции и электрокоагуляции. В качестве консервативного лечения возможно проведение цитостатической терапии — применение лекарственных средств, подавляющих рост опухоли (цитостатиков), или рентгенотерапии.

В начальной стадии заболевания на незначительных площадях поражения эффективность этих методов во много зависит от регенеративной способности кожи, её структурных особенностей, состояния иммунного надзора (в первую очередь местного иммунитета со стороны базальных макрофагов) и наличия провоцирующих заболевание факторов. Рецидивы, как правило, протекают более агрессивно, т.к. после применённых методов лечения степень злокачественности новых дочерних клеток значительно повышается. Повторная радиотерапия невозможна, а чувствительность к химиотерапии падает на фоне резистентности. В зависимости от локализации процесса затруднительно становится и хирургическое лечение.

Невыявленная болезнь Боуэна всегда перерождается в плоскоклеточный рак — новообразование, отличающееся высокой степенью инвазивности и способностью метастазирования в отдалённые органы. Такое возможное развитие заболевания ставит значимость эффективного лечения болезни Боуэна на довольно высокую ступень, не смотря на относительную редкость встречаемости относительно других заболеваний кожи.

В нашем исследовании получали лечение пациенты с осложнёнными формами болезни Боуэна с рецидивами заболевания после стандартной терапии и хирургии. Мы использовали метод комбинированной биотерапии Хеликсором и ФДТ в сочетании с химиотерапевтической мазью Проспидин, Финалгон или Курадерм. Химиотерапевтические мази наносили на зоны опухолевого повреждения, при необходимости усиления терапевтического эффекта.

Препарат Омелы-белой «Хеликсор» вводили подкожно с повышением концентрации до определения местной и общей реакции на введение препарата. Это появление папул больше 1см в месте введения и кратковременная субфебрильная гипертермия через несколько часов после введения препарата. Далее параллельно с подкожным, проводится внутривенное введение высоких дозировок Хеликсора (100мг и более).

ФДТ с внутривенным введением препарата Радахлорин проводили через день капельно или струйно в разведении 1:10 в течение месяца. Такой подход позволяет обеспечить максимальную куммуляцию Радахлорина в опухолевых клетках, вступивших в деление. Лазерную фотоактивацию проводили через 1 — 3 часа после введения препарата в суммарной курсовой дозировке 4500 — 5000Дж/см. Зоны с глубоким изъязвлением активировали лазером 660нм в импульсно-

периодическом режиме, с менее глубоким поражением кожи — ЛЭД (640 — 680нм) в постоянном режиме.

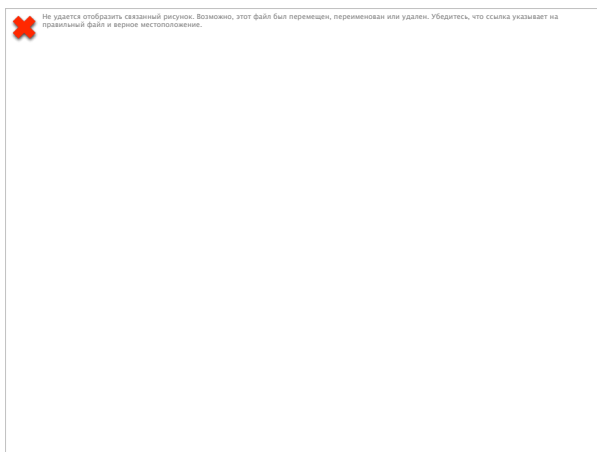
Положительный терапевтический эффект, в виде устранения отёка и гиперемии поражённой ткани был отмечен у всех пациентов с начала лечения, а в середине курса отмечалась активная эпителизация нормальной кожи с периферии к центру. При повышенной ломкости и кровоточивости капилляров в зоне поражения и наличии в анализах крови повышенных титров цитомегало- и герпес-вирусов пациенты получали противовирусную терапию.

Пример: Пациент 3. 59 лет. Обострение заболевания в течение 1 года. Первичный очаг на коже в анальной зоне. Проведена местная противовоспалительная терапия без эффекта, после чего взята биопсия. На гистологическом исследовании выявлены клетки внутриэпидермального рака. Учитывая локализацию процесса пациенту было предложено лучевая терапия или хирургическое с экстирпацией прямой кишки и наложения колостомы. Больной отказался.

Проведена комбинированная биотерапия ФДТ в сочетании с Хеликсором. Первичная воспалительная реакция и кровоточивость поражённой кожи была купирована в течение 1-го месяца лечения. Параллельно отмечено появление очагов здоровой кожи, как с периферии, так и в центральных зонах поражения. В течение 2-го месяца регенерация кожи усилилась и достигла $\frac{3}{4}$ поверхности поражения. Далее здоровая молодая кожа заместила всю поверхность повреждения.



Болезнь Боуэна до лечения
мес.)



Болезнь Боуэна после лечения (3

Таким образом, использованная нами технология таргетной биотерапии в лечении болезни Боуэна показала высокую эффективность в сочетании с щадящим и органосохраняющим подходом в лечении этого заболевания. Предложенный метод необходимо внедрять в широкую практику медицины.

Глава 6. Комбинированная биотерапия в лечении дисплазии шейки матки 2 — 3 степени.

Дисплазия шейки матки — это часто встречающееся заболевание женщин, причём в молодом детородном возрасте. Оно характеризуется нарушениями в эпителиальном слое шейки матки. В зависимости от глубины патологических изменений дисплазия может быть лёгкой формы, с проникновением до одной трети в толщу эпителия, умеренной с проникновением до 2/3 в толщу эпителия и тяжёлой с поражением всех слоёв эпителия шейки матки. При дисплазии отмечается отёк слизистой, а в тяжёлых случаях изъязвления и кровоточивость ткани. Лёгкая степень дисплазии может протекать практически бессимптомно, и лишь при появлении патологических выделений начинает обращать на себя внимание.

Среди причин возникновения дисплазии шейки матки следует отметить:

1. Ранние и беспорядочные половые контакты
2. Половые инфекции
3. Гормональные противозачаточные средствами
4. Инфицирование вирусами папилломы человека
5. Отягощённая онкологическая наследственность
6. Авитаминоз и неполноценное питание

Из выше перечисленных этиологических факторов возникновения дисплазии шейки матки отдельно следует остановиться на инфицировании вирусом папилломы человека. Экспериментально доказано, что некоторые штаммы ВПЧ (16 и 18) являются наиболее агрессивными и онкогенными. Другие штаммы ВПЧ либо облигатные, либо не онкогенные, способные провоцировать доброкачественные опухоли. Инфицирование онкогенными штаммами вирусов папилломы человека на фоне других не долеченных воспалительных процессов половой сферы в 90% случаях может перейти в рак шейки матки. На фоне гормональной контрацепции эти процессы значительно ускоряются. В группе риска также женщины, которым по медицинским показаниям удалили яичники.

Изменённые дисплазийные клетки, по мере развития процесса, прогрессируют в метаплазийные, после чего появляются анаплазийные клетки. На этой стадии дисплазию шейки матки следует расценивать, как рак *in situ*. Процесс перерождения может протекать длительно (до 10 лет и более), в зависимости от общей реактивности организма и иммунного надзора.

В начальные стадии заболевания может протекать без каких-либо клинических проявлений. Затем появляются боли внизу живота, обильные бели и кровянистые выделения после полового акта.

Регулярные профилактические осмотры у гинеколога позволяют выявить заболевание на ранней стадии. Диагноз заболевания ставится на основе осмотра гинеколога, цитологического исследования мазка, кольпоскопии и прицельной биопсии ткани. Параллельно необходимо провести тест на наличие и активность папилломавируса в организме.

По степени дисплазии можно выделить:

1. 1-я степень (слабая) — поражение на глубину 1/3 эпителия шейки матки
2. 2-я степень (умеренная) — поражение на глубину 2/3 эпителия
3. 3-я степень (тяжёлая) — ЦИН (центральная эндоцервикальная неоплазия), поражающая все слои эпителия шейки матки до базальной мембраны.

Стандартами лечения дисплазии шейки матки являются:

1. При первой степени возможна противовоспалительная терапия, химическая коагуляция поражённых участков и динамическое наблюдение.
2. При 2-ой — 3-ей степени используют хирургические методы: прижигание токами низкой частоты, лазерная деструкция, криодеструкция, радиоволновая деструкция, конизация.

Отрицательными моментами при хирургическом лечении является образование рубцов, а при недостаточной глубине воздействия возможность рецидива патологического процесса.

Разработанная нами комбинированная биотерапия лечения тяжёлой формы дисплазии шейки матки является альтернативой хирургическому лечению и методом выбора. Фотодинамическая терапия с внутривенным введением препарата «Радахлорин — 0,35% - 10,0» в субнекротических дозировках использована, как прямое избирательное подавление роста дисплазийных и неопластических клеток и улучшение трофики нормальной ткани шейки матки под действием лазерного излучения 660нм. Параллельно с внутривенным введением, Радахлорин наносили на поражённые участки шейки матки в виде геля -0,1% - 1,0%. Суммарная энергетическая лазерная нагрузка на ткани при фотоактивации составляла от 3000 до 5000Дж/см.

Хеликсор вводили в нижнюю часть живота подкожно по нарастающей схеме 0,01 — 0,1 — 1,0 — 5,0 — 10,0 — 20,0 — 30,0 — 50,0 до получения местной гиперэргической реакции и повышения температуры до субфебрильных цифр. В схеме лечения были также использованы лимфодренажные и противовоспалительные средства (Траумель и Лимфомиозот). Продолжительность курсов — от 2-х до 5-и недель. У некоторых пациенток после проведения курса лечения

папилломавирусное инфицирование лабораторно не определялось.

Опираясь на полученные результаты, пациенткам, получившим хирургическое лечение (конизация, радиоволновая деструкция, лазерная деструкция) необходимо проводить 2-х — 3-х недельный противорецидивный курс комбинированной биотерапии.

Пример: Больная А. 27 лет. Обратилась диагнозом: Дисплазия шейки матки II – III степени. Диагноз цитологически подтверждён. Больна в течение 3-х лет, когда был поставлен диагноз: Дисплазия шейки матки I степени.

Проведено лечение: курс ФДТ (12 процедур) с внутривенным введением Радахлорина — 0,35% - 10, 0 и гелем Радахлорина 0,1% местно на область шейки матки с суммарной лазерной активацией 4000Дж/см. ЦИЛ-терапия на область промежности и надлобковой зоны. Подкожное введение Хеликсора в надлобковой области по нарастающей схеме до 50мг.



Результат цитологического исследования шейки матки после лечения: **цитогарма в пределах нормы для репродуктивного возраста.**

Таким образом, применение комбинированной биотерапии для лечения дисплазии шейки матки в начальной или поздней стадии развития высоко/эффективно.

Тактика лечения дисплазии шейки матки 2-ой — 3-ей степени, когда гистологическое исследование подтверждает **пак in situ**, возможны сочетания хирургического лечения и комбинированной биотерапии:

1. Адыювантная комбинированная биотерапия + хирургическое лечение + неоадыювантная комбинированная биотерапия.
2. Хирургическое лечение + противорецидивная комбинированная биотерапия.

Выбор тактики зависит от технических возможностей проведения лечения и решения врача и пациента, т. к. эффективность лечения в

разных комбинациях равноценно высока.

Глава 7. Крауроз вульвы.

Крауроз — атрофия многослойного плоского эпителия, который приводит к сморщиванию кожи и слизистых оболочек наружных половых органов. Основным симптомом является мучительный зуд, упорный, изнуряющий, усиливающийся в ночное время, при перегревании и физической нагрузке. Зуд нередко длится годами приводя к нервно-психическим изменениям, потери трудоспособности.

Крауроз вульвы часто сочетается с лейкоплакией. На фоне этих заболеваний рак вульвы возникает в 20% — 50% случаев. Несмотря на то, что крауроз у женщин встречается достаточно часто, в отечественной литературе ему уделяется мало внимания. По всей видимости, этим обусловлен недостаток знаний у практических врачей в области крауроза. Пациентки, страдающие краурозом вульвы, зачастую не знают к какому специалисту обратиться, поэтому нередко лечатся то у венерологов, то у дерматологов или онкологов и лишь иногда попадают к гинекологам.

Основная жалоба пациенток — это зуд в области вульвы. Он может возникнуть на любых участках кожи и на границе между кожей и слизистой оболочкой вульвы. Зуд вульвы сопровождается многие заболевания: вульвит, вагинит, цервицит, проктит, острицы, геморрой, диарею, недержание мочи, аллергию, опрелость, лейкемию, обтурационную желтуху, сахарный диабет, гиповитаминоз-Д, ахлоргидрию, дерматозы, психическое или половое напряжение.

У некоторых пациенток различия между зудом и болью становятся очень расплывчатыми, так как оба эти ощущения исходят из одних и тех же нервных окончаний, расположенных в эпидермальной зоне, в результате раздражения последних химическими веществами, образующимися локально или поступающими извне.

Данная патология наиболее часто встречается у женщин при климаксе (предклимактерический и климактерический периоды), сопровождается сильным зудом, белым поражением вульвы и плохо поддается лечению.

Причина этого заболевания неизвестна, однако придается большое значение постоянному раздражению вульвы, дефициту гормонов и изменению функций на уровне рецепторов гормонов.

Диагностика и обследование больных с краурозом и лейкоплакией вульвы начинаются с детального осмотра с вульвоскопией (используют кольпоскоп). Всем больным показаны определение сахара в крови, цитологическое исследование отпечатков или поверхностных соскобов с язвенных участков.

В сомнительных случаях или при результатах цитологического

исследования, свидетельствующих об атипии клеток, необходима биопсия ткани с последующим гистологическим исследованием. Место биопсии определяется при вульвоскопии.

Лечение дистрофических заболеваний вульвы:

Большое значение при краурозе придается диете: острая, соленая и сладкая пища должна быть исключена, так как может провоцировать зуд. Поскольку определенную роль в поддержании зуда играет выработка избыточного количества гистамина, рекомендуется назначать десенсибилизирующую терапию.

Пациентки с дистрофией вульвы, как правило, длительное время не обращаются за медицинской помощью, пытаются самостоятельно снять зуд, а поэтому к врачу попадают с сформированным «замкнутым кругом».

Таким пациенткам необходимо разработать индивидуальный план лечения с учетом всех органов вовлеченных в данный процесс. Включение комбинированной биотерапии в комплексное лечение этого заболевания достаточно эффективно. Фотодинамическая терапия в сочетании с Хеликсором и гомеопатическими средствами улучшает кровоток в пораженных участках вульвы, снимается зуд, кожа становится более эластичной, улучшается качество жизни пациентки.

Курс комбинированной биотерапии включает в себя:

1. Фотодинамическая терапия с внутривенным введением Радахлорина 0,35% - 10,0 и местным локальным нанесением 0,1% геля Радахлорина на изъязвленные участки, с последующей лазерной активацией 660нм, суммарной курсовой энергетической нагрузкой на ткань от 2500 до 3000Дж/см, в зависимости от индивидуальной чувствительности.
2. ЦИЛ-терапия на область промежности, крестца и надлобковой зоны, суммарной курсовой энергетической нагрузкой на ткань от 1700 до 2500Дж/см при мощности ЛЭД — 4Вт.
3. Подкожное введение Хеликсора в надлобковой зоне по повышающей дозу схеме, до появления гиперэргической реакции. В тяжёлых случаях после определения эффективной дозировки применить внутривенное введение Хеликсора в дозе 100мг и выше.
4. Противовоспалительная, лимфодренажная и антигистаминная терапия гомеопатическими средствами — Лимфомиозот, Траумель и др.

Такая тактика позволяет получить стойкую ремиссию заболевания, вплоть до полного излечения. Однако не следует пренебрегать регулярными профилактическими осмотрами у гинеколога, и забывать о

хроническом характере этой патологии.

Глава 8. Обсуждение результатов.

Актуальность разработки новых эффективных методов лечения предраковых заболеваний и состояний безусловна. В медицине с древних времён постулирован приоритет профилактики. Современная медицина не отрицает этот приоритет, но в плане онкологии существенных шагов в этом направлении не сделано. Причисляя многие хронические патологические процессы к потенциальным предраковым состояниям, отношение к ним в плане лечения не достаточно внимательное. Кроме подверженных исследованию в данной работе патологий следует отметить у женщин мастопатию и хронический аднексит, у мужчин простатит и аденому простаты, у тех и других гастриты и колиты и т.д и т.п. В большинстве случаев лечение хронических заболеваний сведено к устранению симптомов, в первую очередь боли. А при мастопатии, сопровождающейся нагрубанием молочной железы и болевым синдромом, принята выжидательная тактика — пойдёт ли патологический процесс в сторону озлокачествления или организм с ним справится самостоятельно. Вряд ли такой подход можно назвать профилактическим. Развитию злокачественного заболевания всегда предшествует деструктивный момент, с которым организму трудно справиться. И в первую очередь к таким пусковым моментам следует относить любые хронические вялотекущие вирусные и бактериальные заболевания.

В этиологии и патогенезе болезни Боуэна, дисплазии шейки матки и краурозе фактор длительного деструктивного процесса играет главную роль. На фоне снижения общей реактивности организма и подавления иммунитета, возможность злокачественного перерождения значительно повышается. В таком случае, необходимо сочетание местного и общеорганного подхода в лечении. В методе комбинированной биотерапии этот принцип используется в полном объёме: местное противовоспалительное и противоопухолевое воздействие методом ФДТ с препаратом хлоринового ряда и перестройка организма на более высокий уровень метаболизма с помощью Омело-терапии.

Препараты ряда Хлорина-е6 (Радахлорин, Фотодитазин, Фотолон) обладают многими преимуществами перед другими препаратами для фотодинамической терапии (Фотофрин-2, Фотогем, Фотосенс, Визудин и др.). Во-первых, хлориновые препараты не токсичны для органов и тканей организма и не накапливаются в коже,

во-вторых, они максимально быстро выводятся из организма при внутривенном введении через печень в кишечник,

в-третьих, у них более высокий градиент концентрации (опухоль/нормальные ткани),

в-четвёртых, для получения максимального положительного

эффекта для хлориновых препаратов требуется на порядок меньшая лазерная энергетическая нагрузка,

В-пятых, хлориновые препараты обладают двойным противоопухолевым действием: прямым, когда препарат встраивается в делящуюся злокачественную клетку как структурный материал и после лазерной фотоактивации запускает реакцию перекисного окисления липидов внутренних мембран клетки и опосредованную через иммунитет, когда синглетный кислород, образующийся в кровяном русле, влияет на функциональную активность Т-лимфоцитов и макрофагов.

Хеликсор, как сертифицированный лекарственный препарат с прогнозируемым лечебным эффектом в зависимости от вводимой дозировки является лидером среди многочисленных рецептов и препаратов Омелы белой. Кроме лечебного действия можно отметить его диагностическое тестирование уровня общей реактивности организма и функциональной активности иммунитета. Чем меньше дозировка препарата на которую будет получена местная реакция на подкожное введение, тем выше реактивность и наоборот. В лечении онкологических больных этот показатель имеет большое прогностическое значение. Отсутствие реакции на введение Хеликсора в дозе 50 и более миллиграмм расценивается, как негативный прогноз в получении ремиссии у декомпенсированных онкологических больных в четвёртой стадии заболевания. Однако, в нашей практике отмечен случай, когда пациенту с распространённым раком почки (метастазы в лёгкие, печень, канцероматоз, асцит до 6 литров, выраженная кахексия с потерей веса более 20 кг) внутрибрюшинно был введён Хеликсор в дозе 450мг в разведении 1:10. Из дополнительных средств был назначен Верошпирол до 6 таблеток в день и высококалорийная белковая диета. Через 2 недели асцит купировался и пациент смог продолжить лечение в амбулаторном режиме методом комбинированной биотерапии в полном объёме.

Среди многочисленных причин возникновения злокачественной патологии, нужно отметить тот факт, что многие пациенты склонны к гипотонии и гипотермии, причём это их физиологическая особенность организма, никак не влияющая на работоспособность и общее самочувствие. Однако, наличие других онко-провоцирующих факторов, таких как хроническое вирусное и бактериальное воспаление, на фоне общего физиологического гипометаболизма, значительно повышает риск появления злокачественных клеток. По этой причине поддерживающие схемы подкожного введения Хеликсора необходимы, как профилактические противорецидивные и противометастатические меры и как превентивные, предупреждающие возникновение онкологического заболевания. Перестройка метаболизма организма на более высокий уровень функционирования направлена на подавление возможных негативных последствий.

Проведение профилактических курсов комбинированной биотерапии (ЦИЛ-терапия в сочетании с подкожным введением Хеликсора) в группах риска (отягощённая наследственность, вредное производство, проживание в заполярном поясе, физиологический гипометаболизм организма и др.) необходимо для снижения заболеваемости онкологическими болезнями. Учитывая особенности механизмов действия используемых методов, можно утверждать, что такой подход будет довольно эффективен в доклинической стадии развития заболевания, когда его невозможно выявить какими-либо доступными нам методами диагностики (УЗИ, Кт, МРТ, ПЭТ, эндоскопия, онкомаркёры и т. д.).

Глава 9. Заключение.

Лечение онкологических заболеваний является одним из приоритетных направлений в мире. В заболеваемости онкологическими патологиями наблюдается тенденция к омоложению. А, как известно, в более молодом возрасте эти заболевания протекают более агрессивно и быстротечно. Стандартные клинические методы (хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия) направлены на подавление основного симптома заболевания — опухоли, что безусловно необходимо и первостепенно. Однако возникновение рецидивов роста опухоли и метастазирование в отдалённые органы приводит к трагичному результату и сводит все первичные усилия к нулю. Если рассматривать любые онкологические заболевания, как хронические, а результатом положительного лечебного эффекта длительную ремиссию, то очевидно, параллельно с локальным воздействием на опухолевый рост необходима перестройка организма на усиление надзора за возникновением и развитием злокачественных клеток.

Разработанный метод комбинированной биотерапии опухолей и предраковых заболеваний, включающий Фотодинамическую (или Цитоиммунолюминисцентную) терапию и Омело-терапию, преследует прямое и опосредованное воздействие на опухоль и организм в целом. Отсутствие лекарственной устойчивости злокачественных клеток к противоопухолевым препаратам ряда Хлорина-е6 является одним из преимуществ метода фотодинамической терапии по отношению к химиотерапии, а избирательность накопления в опухолевых клетках приоритетна по отношению к лучевой терапии. Кроме того, препараты хлоринового ряда не только не токсичны для нормальных органов и тканей, но и являются направленными противоопухолевыми иммуномодуляторами Т-лимфоцитарного и макрофагального звена иммунитета.

Лекарственный препарат экстракта Омелы белой, Хеликсор, способствует перестройке организма на более высокий метаболический уровень, что мобилизует все системы организма, в том числе

иммунитет. Этот фактор особенно актуален на фоне иммунодепрессивного действия химиопрепаратов. Во многих случаях применение курсов химиотерапии приходится останавливать из-за резкого падения лейкоцитарного и тромбоцитарного звеньев, опасаясь сепсиса и кровотечений. Защитная функция биологически активных веществ экстракта Омелы белой позволяет нивелировать побочные явления химиотерапевтических препаратов и продлить лечение. Длительное подкожное применение Хеликсора позволяет сохранить противоопухолевый иммунный надзор у больных с пониженным общим метаболизмом организма.

Сочетание Фотодинамической и Омело-терапии по механизмам противоопухолевого действия взаимодополняют друг друга и усиливают лечебный эффект. На этом фоне оправдано применение митотических ядов (винкристин, винбластин и др.) и фаза-специфических препаратов (5-фторурацил, цитозин-арабинозид и др.) и локальной дробной лучевой терапии. Такой подход оптимален в адьювантной и неоадьювантной терапии онкологических заболеваний.

В лечении предраковых заболеваний и состояний метод комбинированной биотерапии является методом выбора по эффективности лечения. Внедрение его в широкую практику позволит значительно снизить заболеваемость злокачественными болезнями. Разработанный подход отвечает всем основным принципам профилактической медицины.

Глава 10. Выводы.

1. Метод комбинированной биотерапии (МКБ), включающий Фотодинамическую (или Цитоиммунолюминисцентную) терапию и Омело-терапию, является высокоэффективным методом лечения злокачественных заболеваний и предраковых состояний в гинекологии.
2. В лечении болезни Боуэна, дисплазии шейки матки и крауроза МКБ является методом выбора, в сравнении с другими клиническими методами по эффективности лечения.
3. МКБ не травматичен для организма и не токсичен для нормальных органов и тканей.
4. ФДТ с препаратами Хлорина-е6 использует таргетный (целевой) принцип поражения аномальных клеток, встраиваясь в структуры клеток в период их деления.
5. МКБ злокачественных заболеваний сочетает в себе локальное прямое и общеorganное опосредованное действие на патологический процесс и обеспечивает длительную ремиссию заболевания.
6. МКБ эффективен в лечении острых и хронических воспалений любой этиологии, сопутствующих инвазивным опухолевым процессам и предраковым заболеваниям.

7. Применение МКБ отвечает всем принципам профилактики злокачественных заболеваний по механизму действия на организм в целом и локально в доклинической фазе патологического процесса.
8. Внедрение профилактического направления онкологических болезней значительно снизит заболеваемость онкологической патологией.