

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ХРОНОМОДУЛИРОВАННОЙ ХИМИО- И РАДИОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

Е. Н. Сухина, И. П. Москаленко, А. В. Свиноренко, П. П. Сорочан, Н. Э. Прохач, Н. А. Никифорова, И. А. Громакова

ГУ Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины, Харьков

Проанализированы имеющиеся в мировой литературе данные о хронотерапии злокачественных новообразований различных локализаций. Представленные результаты мультицентрических исследований по указанной проблеме, организованных группой хронотерапии в рамках EORTC, показали лучшую антибластомную активность и переносимость пациентами препаратов, применяемых в хрономодулированном режиме, по сравнению с традиционным лечением. Собственные наблюдения и рекомендации, вытекающие из нашего многолетнего опыта химио- и лучевой терапии рака прямой кишки и шейки матки в оптимальное для нормальных тканей время суток, могут явиться обоснованием для широкого внедрения разработок по хронобиологии в клиническую медицину.

Ключевые слова: хрономодулированная химиорадиотерапия, злокачественные новообразования, эффективность лечения

THE PROSPECTS FOR THE USE OF CHRONOMODULATED CHEMO- AND RADIOTHERAPY IN ONCOLOGY

E.N. Sukhina, I.P. Moskalenko, A.V. Svinarenko, P.P. Sorochan, N.E. Prokhach, N.A. Nikiforova, I.A. Gromakova

State institution «S.P. Grigoriev Institute of Medical Radiology», Ukrainian Academy of Medical Sciences

We have analysed the available world's scientific literature concerning chronotherapy of malignant neoplasms of different localization. The review is focused on the results of multicenter investigations into this problem organized by the chronotherapy group in the framework of EORTC that have demonstrated a higher antitumor activity and improved tolerability of preparations applied in the chronomodulated regimen in comparison with the traditional treatment. Our original observations and recommendations ensuing from our many-year experience with the use of chemo- and radiotherapy of rectal and cervical cancer in the optimal time of day for the normal tissues constitute a basis for the more extensive introduction of chronobiological techniques to clinical practice.

Key words: chronomodulated chemoradiotherapy, malignant neoplasms, efficacy of treatment

Основанием к написанию представляемого обзора послужило сообщение об итогах первого российского съезда по хронобиологии и хрономедицине [1], решении проблемной комиссии которого приоритетным является внедрение разработок по хронобиологии в практическую медицину. Анализ имеющихся публикаций показывает, что большинство работ посвящено применению принципов хронобиологии в лечении сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [2—5].

Последние представляют особый интерес, поскольку противоопухолевая терапия сопряжена с рядом тяжелых осложнений, значительно ухудшающих качество жизни онкологических больных. Вместе с тем мировая литература последнего десятилетия располагает достаточно убедительными, на наш взгляд, данными о возможности снижения токсичности химиолучевой терапии онкологических больных путем внедрения результатов фундаментальных хронобиологических исследований в практику лечения злокачественных новообразований.

К настоящему времени известно, что всем активно пролиферирующим тканям, наиболее поражаемым при химиолучевой терапии, свойственны циркадные (суточные или околосуточные) ритмы активности, которые могут быть зафиксированы по показателям периферической крови, метаболической активности и т. д. [6, 7]. Изменение и десинхронизация биоритмов являются ранними признаками функциональных расстройств, возникающих задолго до структурных нарушений [8], и могут приводить к развитию или прогрессии злокачественных опухолей, включая рак прямой кишки, молочной железы, простаты и эндометрия [9—11]. Известно также, что

у здоровых людей и онкологических больных без метастазирования в костный мозг и печень указанные ритмы сохранены и разобщены по времени с ритмами опухоли, которые представляют в основном гетерогенную популяцию клеток [12]. Исключение составляют лимфопролиферативные заболевания [13].

Задача хронотерапии состоит в применении химио- или лучевой терапии в период наименьшей токсичности для организма-опухоленосителя [14, 15]. Клиническим испытаниям в этом направлении предшествовали экспериментальные исследования на грызунах с перевитыми опухолями, в которых была показана временная зависимость противоопухолевой эффективности и токсичности в отношении нормальных тканей более чем для 20 цитостатиков [14].

Дальнейшие широкомасштабные испытания хрономодулированного режима в клинике с включением 2000 онкологических больных, организованные группой хронотерапии в рамках EORTC с участием более 40 институтов из 12 стран мира, показали лучшую антибластомную активность химиопрепаратов и их переносимость пациентами по сравнению с традиционной химиотерапией [16].

Цель настоящего обзора — подытожить достигнутые результаты хрономодулированной химиолучевой терапии при различных локализациях злокачественных новообразований, отраженные в мировой литературе, и показать практическую ценность и перспективность этих исследований на основании собственного более чем 10-летнего опыта хрономодулированной лучевой и химиотерапии рака прямой кишки и шейки матки.

Химиолучевая терапия колоректального рака

Большинство исследований по хронотерапии рака посвящено именно этой локализации опухоли. Учитывая относительно низкую радиочувствительность колоректального рака, в основном представленного аденокарциномами, в процессе лечения обычно применяют комбинацию различных химиопрепаратов либо сочетание последних в качестве модификаторов с лучевой терапией [17, 18].

Вместе с тем использование одного из наиболее эффективных при колоректальном раке цитостатиков — 5-фторурацила (5-ФУ) — сопровождается значительной гастроинтестинальной токсичностью, проявляющейся стоматитом, диареей, тошнотой и рвотой. Эти осложнения часто требуют снижения дозы применяемых цитостатиков, а иногда и перерывов в лечении. Значительно ослабить токсичность цитостатиков помогает выбор наиболее щадящего для активно пролиферирующих нормальных тканей времени суток введения препаратов. Известно, что тканями-мишенями токсического действия 5-ФУ являются клетки эпителия полости рта, тонкой и толстой кишки, прямой кишки, а также эпидермиса и костного мозга, которым свойственны циркадные ритмы пролиферации [19, 20]. Временные параметры последних, а также показатели активности основных ферментов метаболизма 5-ФУ — дигидропиримидиндегидрогеназы, тимидинкиназы и оротатфосфорибозилтрансферазы — обсуждены и представлены в наших предыдущих обзорных публикациях [21—23]. Поскольку, по данным большинства авторов, акрофазы пролиферативной активности указанных критических тканей приходится на дневное время суток, 5-ФУ оказался наименее токсичным при введении его в ночное время с максимумом дозы в 4 ч.

Исследования, проведенные F. Levi и соавт. [24] с участием большого контингента больных с применением 5-ФУ, лейковорина в 4 ч и оксалиплатина в 16 ч, показали двукратное снижение токсичности в группе больных, получавших цитостатики в хронотулированном режиме. Вместе с тем время до прогрессирования заболевания и медиана выживаемости практически не различались с таковыми у больных, получавших лечение в традиционном режиме.

Более поздние рандомизированные испытания, организованные группой хронотерапии в рамках EORTC [25, 26] с участием 564 больных колоректальным раком, подтвердили существенные преимущества хронотулированной химиотерапии по сравнению со стандартной только по гематологическим показателям. Нейтропения в группе хронотулированной терапии встречалась значительно реже (7% против 25%; $p < 0,01$), однако диарея и мукозиты имели место в обеих группах.

Данные относительно применения других цитостатиков в циркадном режиме противоречивы. Так, при комбинации инфузий 5-ФУ с гемцитабином, цисплатином, карбоплатином и митомицином при распространенном колоректальном раке и при иных локализациях рака желудочно-кишечного тракта циркадный режим позволял снизить уровень токсических реакций по сравнению с традиционными схемами введения препаратов [27—33]. Вместе с тем хронотулированные инфузии комбинации оксалиплатина с капецитабином (XELOX-30) при распространенном колоректальном раке не уменьшали токсичности проводимого лечения [34].

Особого внимания заслуживают результаты исследования хронотулированной радиохимиотерапии. Послед-

няя чаще используется при местно-распространенных формах рака прямой кишки либо рецидиве заболевания [35]. В большинстве работ этого направления хронотулированный режим применялся только для цитостатиков, лучевая же терапия проводилась традиционно без учета времени суток [4]. При идентичных дозовых нагрузках химиопрепаратов и облучения применение цитостатиков с учетом времени суток позволяло значительно снизить частоту мукозитов, невропатий и диареи [36, 37].

Исследования по хронотерапии рака прямой кишки и шейки матки более 10 лет проводятся в Институте медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины (Харьков). В наших исследованиях [38—44] наряду с хронотулиацией введения 5-ФУ облучение больных раком прямой кишки также проводилось в определенное время суток, наиболее толерантное для критических тканей. Проанализированы результаты лечения 258 больных раком прямой кишки (114 мужчин и 144 женщины). Все больные были разделены на группы в зависимости от стадии опухолевого процесса, местной распространенности опухоли и ее резектабельности. При резектабельном раке прямой кишки (T1—3N0—1M0) проводилось 5-дневное химиолучевое лечение в хронотулированном режиме: кальция фолинат в дозе 20 мг/м² внутривенно болюсно в 16 ч, 5-ФУ в дозе 500 мг/м² внутривенно капельно с 16 до 4 ч с последующим облучением на аппарате РОКУС-АМ в режиме среднего фракционирования дозы (разовая очаговая доза (РОД) 5 Гр) с 1-го по 5-й день, суммарная очаговая доза (СОД) на область малого таза 25 Гр. Облучение проводили в период с 8 до 10 ч.

Контролем служили больные, получавшие неoadъювантную 5-дневную лучевую терапию (РОД 5 Гр 5 раз в неделю, СОД 25 Гр) без химиорадиомодификации и учета времени суток.

Время приема химиопрепаратов и проведения сеанса облучения выбирали таким образом, чтобы захватить период наименьшей пролиферативной активности стволовых клеток костного мозга и эпителия желудочно-кишечного тракта и за счет этого предотвратить гематологическую и желудочно-кишечную токсичность. Это время оптимально для максимального поражения опухоли, поскольку для синхронизации противоопухолевого действия 5-ФУ и ионизирующей радиации сеанс облучения необходимо назначать через 4—6 ч по окончании инфузии 5-ФУ. Показатели эффективности проведенного лечения представлены в таблице.

Толерантность к лечению была удовлетворительной. Ни один больной не нуждался в прерывании курса или редукации доз цитостатика и облучения из-за токсичности. Достоверно реже развивалась диарея (4,9% против 27,9%; $p < 0,005$), не было случаев глубокой лейкопении или тромбоцитопении.

При нерезектабельных формах рака прямой кишки (T3—4N1—2M0) общий ответ на лечение существенно повышался при условиях проведения радиохимиотерапии в хронотулированном режиме. В отличие от группы больных резектабельным раком прямой кишки РОД составляла 4 Гр (2 раза в неделю), СОД — 40 Гр. У больных этой группы медиана общей выживаемости составила 32 мес против 25,5 мес, безрецидивной — 27 мес против 12 мес, период до возникновения отдаленных метастазов — 28 мес против 15 мес ($p < 0,05$). Более выраженный ответ на лечение при хронотерапевтическом режиме увеличивал возможность перевода опухоли в резектабельную форму по сравнению с традиционной радиотерапией.

Таким образом, результаты наших исследований по хронотерапии рака прямой кишки дают возможность акцентировать внимание на важных в прикладном аспекте выводах о преимуществе хрономодулированной радиохимиотерапии перед традиционным лечением рака прямой кишки. Во-первых, независимо от стадии рака прямой кишки хронотерапия позволяет снизить проявления токсичности в желудочно-кишечном тракте (56,8% против 72,3% при традиционном режиме облучения; $p < 0,001$) и кроветворения (24,3% против 46,8%; $p < 0,001$), частоту эпидермитов (13,9% против 36,2%; $p < 0,001$) и циститов (23,8% против 36,2%; $p < 0,005$), связанных с облучением. Во-вторых, при резектабельных формах рака прямой кишки (Т1—3N0—1) наряду с уменьшением проявлений токсичности достоверно повышаются показатели общей выживаемости, а также увеличивается время до появления отдаленных метастазов. В-третьих, при местно-распространенном раке прямой кишки (Т3—4N0 и Т3—4N1—2) использование хрономодулированных режимов химиолучевой терапии позволяет увеличить количество операбельных больных.

В целом благодаря предупреждению и уменьшению токсичности лечения, хрономодулированная радиохимиотерапия позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов как с резектабельным, так и местно-распространенным нерезектабельным раком прямой кишки [21, 45].

В то же время, несмотря на приведенные положительные результаты хрономодулированной противоопухолевой терапии, при сопоставлении полученных результатов с данными литературы остается ряд дискуссионных вопросов, которые требуют дополнительных исследований. Прежде всего это целесообразность применения хрономодулированного режима при запущенных формах рака прямой кишки, когда ритмы основных гомеостатических параметров могут быть измененными и разница в традиционном и хрономодулированном режиме оказывается незначительной. Также не определено влияние сопутствующих соматических заболеваний, которые могут нарушать циркадные ритмы метаболических процессов, особенно у людей пожилого возраста, преимущественно формирующих когорту больных раком прямой кишки.

Хронотерапия злокачественных новообразований половых органов

Объемные и результативные исследования хронотерапии при других локализациях злокачественных опухолей были проведены у больных раком половых органов.

Использование циркадной противоопухолевой химиотерапии при раке женских половых органов позволяло не только снизить гематологическую токсичность, но и повысить 5-летнюю выживаемость женщин, страдающих раком яичников III—IV стадии [46]. Введение доксорубина (DOX) в 6 ч и цисплатина в вечернее время (18 ч) было выбрано авторами с учетом метаболических особенностей препаратов антрациклинового ряда и нефротоксичности производных платины. Исследования F. Levi [16] и F. Halberg и соавт. [47] подтвердили преимущества хронотерапии при этой локализации рака.

Применение хронотерапии доксорубином и цисплатином было также эффективно при распространенном и рецидивирующем раке тела матки. В циркадном режиме было проведено до 14 курсов лечения с высоким (до 60%) уровнем ответа и сравнительно невысокой гематологической токсичностью [48].

Показатели эффективности лечения резектабельного рака прямой кишки

Показатель	Протокол лечения	Медиана	Среднее	Стандартное отклонение
Общая выживаемость, мес	5 × 5 Гр + 5-ФУ (лейковорин) (n = 42)	46	41,83	20,02
	5 × 5 Гр (n = 43)	24 $p < 0,018$	29,81	18,66
Безрецидивная выживаемость, мес	5 × 5 Гр + 5-ФУ (лейковорин) (n = 42)	42	39,67	19,48
	5 × 5 Гр (n = 43)	22 $p < 0,017$	27,53	19,06
Безметастатическая выживаемость, мес	5 × 5 Гр + 5-ФУ (лейковорин) (n = 42)	44,5	40,67	20,81
	5 × 5 Гр (n = 43)	24 $p < 0,015$	28,58	18,89

Нами был применен ритмоориентированный режим при лечении рака шейки матки 5-ФУ с последующим проведением лучевой терапии. В настоящее время комбинация облучения с одновременной химиотерапией является наиболее перспективным научно-практическим направлением в онкогинекологии. Применяемые противоопухолевые препараты не только усиливают лучевое повреждение злокачественных клеток, но и синхронизируют вступление их в наиболее радиочувствительные фазы клеточного цикла [49]. При этом, однако, существенно усиливаются проявления токсичности, особенно в отношении активно пролиферирующих нормальных тканей. Эти проявления значительно ослаблились в использованном нами режиме химиолучевой терапии. Как и при лечении рака прямой кишки, у больных с местно-распространенным иноперабельным раком шейки матки (Т3NX-1M0) применяли ночное введение цитостатика с последующим облучением через 8 ч. При таком режиме частота энтероколитов снижалась в 1,7 раза, а ректитов — в 2 раза по сравнению с традиционным лечением, что позволяло реализовать в полном объеме программу радиохимиотерапии и существенно улучшить качество жизни больных [50].

Приведенные результаты показывают целесообразность более широкого использования хрономодулированного подхода в клинической практике лечения рака половых органов.

Таким образом, при рассмотренных в настоящем обзоре локализациях злокачественных опухолей хронотерапевтическая концепция показала свои преимущества как по толерантности, так и по противоопухолевой эффективности по сравнению с традиционной тактикой лечения.

В заключение следует отметить, что настоящий обзор литературы показывает важность биоритмологического подхода в противоопухолевой терапии. Открывшаяся в последнее десятилетие возможность исследования циркадных ритмов активности основных гомеостатических систем и углубленное изучение молекулярных механизмов их формирования позволят существенно повысить эффективность лечения онкологических больных.

Сведения об авторах:

Сухина Елена Николаевна — д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отделения лучевой терапии.

Москаленко Инна Петровна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. радиационной иммунологии, e-mail: radimir07@meta.ua

Свинаренко Андрей Викторович — д-р мед. наук, врач-радиолог отделения лучевой терапии.

Сорочан Павел Павлович — канд. мед. наук, зав. лаб. радиационной иммунологии.

Прохач Наталья Эдуардовна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. радиационной иммунологии.

Никифорова Наталья Андреевна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. радиационной иммунологии.

Громакова Ирина Андреевна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. радиационной иммунологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рапопорт С. И., Чибисов С. М. По итогам первого российского съезда по хронобиологии и хрономедицине. *Клин. мед.* 2009; 87 (5): 67—68.
2. Bray M. S., Shaw Ch. A., Moore M. W. S. et al. Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008; 294: H1036—H1047.
3. Hermida R. C., Ayala D. E., Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 59 (9—10): 904—922.
4. Rich T. A., Shelton C. H., Kirichenko A., Straume M. Chronomodulated chemotherapy and irradiation: an idea whose time has come? *Chronobiol. Int.* 2002; 19 (1): 191—205.
5. Levi F. Chronotherapeutics: the relevance of timing in cancer therapy. *Cancer Causes Control.* 2006; 17 (4): 611—621.
6. Smaaland R., Sothorn R. B., Laerum O. D. et al. Rhythms in human bone marrow and blood cells. *Chronobiol. Int.* 2002; 19 (1): 101—128.
7. Abrahamsen J. F., Sothorn R. B., Sandberg S. et al. Circadian variation in human peripheral blood on days with and without bone marrow sampling and relation to bone marrow cell proliferation. *Biol. Rhythm Res.* 1999; 30 (1): 29—53.
8. Mormont M. C., Waterhouse J. Contribution of the rest-activity circadian rhythm of quality of life in cancer patients. *Chronobiol. Int.* 2002; 19 (1): 313—322.
9. Erren T. C., Reiter R. J. A generalized theory of carcinogenesis due to chronodisruption. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2008; 29 (6): 815—821.
10. Reiter R. J., Tan D. X., Korkmaz A. et al. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Crit. Rev. Oncog.* 2007; 13 (4): 303—328.
11. Stevens R. G. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *Int. J. Epidemiol.* 2009; 38 (4): 963—970.
12. Mormont M. C., Levi F. Cancer chronotherapy: principles, applications, and perspectives. *Cancer* 2003; 97 (1): 155—169.
13. Taniguchi H., Fernández A. F., Setién F. et al. Epigenetic inactivation of the circadian clock gene BMAL1 in hematologic malignancies. *Cancer Res.* 2009; 69 (21): 8447—8454.
14. Granda T. G., Francis Lévi F. Tumor-based rhythms of anticancer efficacy in experimental models. *Chronobiol. Int.* 2002; 19 (1): 21—41.
15. Haus E. Chronobiology of the mammalian response to ionizing radiation. Potential applications in oncology. *Chronobiol. Int.* 2002; 19 (1): 77—100.
16. Levi F. From circadian rhythms to cancer chronotherapeutics. *Chronobiol. Int.* 2002; 19 (1): 1—20.
17. Bujko K., Nowacki M. P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother. Oncol.* 2004; 72 (1): 15—24.
18. Иванкова В. С., Курило Г. О., Шевченко Г. М. та ін. Оцінка ефективності хімопроменевого лікування хворих на поширений рак шийки матки. *Укр. радіол. журн.* 2007; 15 (2): 159—161.
19. Bjarnason G. A., Jordan R. Rhythms in human gastrointestinal mucosa and skin. *Chronobiol. Int.* 2002; 19 (1): 129—140.
20. Brandi G., Calabrese C., Pantaleo M. A. et al. Circadian variations of rectal cell proliferation in patients affected by advanced colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2004; 208 (2): 193—196.
21. Сухина Е. Н., Москаленко И. П., Свинаренко А. В. и др. Циркадная противоопухолевая терапия: эффективность и качество жизни онкологических больных. *Международ. мед. журн.* 2003; 9 (3): 87—91.
22. Москаленко И. П., Никифорова Н. А., Сухина О. М. та ін. Хронорадіотерапія злоякісних пухлин у попередженні променевих ускладнень. *Укр. радіол. журн.* 2000; 8 (2): 180—183.
23. Москаленко И. П., Никифорова Н. А., Сухина О. М. та ін. Хронотерапія злоякісних пухлин. *Укр. радіол. журн.* 2000; 8 (3): 286—290.
24. Levi F., Zidani R., Misset J. L. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet* 1997; 350 (9079): 681—686.
25. Giacchetti S., Bjarnason G., Garufi C. et al. First line infusion of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer: 4-day chronomodulated (FFL4-10) versus 2-day FOLFOX2. A multicenter randomized phase III trial of the Chronotherapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 05963). *Proc. ASCO* 2004; abstr.: 3526.
26. Giacchetti S., Bjarnason G., Garufi C. et al. Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (22): 3562—3569.
27. Farker K., Merkel U., Wedding U. et al. Chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, 5-FU and sodium folinate in metastatic gastrointestinal cancer patients: original analysis of non-hematological toxicity and patient characteristics in a pilot investigation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 44 (1): 31—37.
28. Focan C., Kreutz F., Longree L. et al. Chronotherapy combining 5-fluorouracil, folinic acid and carboplatin as first line treatment in metastatic colorectal cancer. A phase 2 study. *Pathol. Biol.* 2005; 53 (5): 273—276.
29. Garufi C., Vanni B., Aschelter A. M. et al. Randomised phase II study of standard versus chronomodulated CPT-11 plus chronomodulated 5-fluorouracil and folinic acid in advanced colorectal cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2006; 42 (5): 608—616.
30. Merkel U., Farker K., Wedding U. et al. Pharmacokinetics of oxaliplatin and non-hematological toxicity in metastatic gastrointestinal cancer patients treated with chronomodulated oxaliplatin, 5-FU and sodium folinate in a pilot investigation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 44 (3): 128—134.
31. Price T. J., Ross P. J., Hickish T. et al. Phase III study of mitomycin-C with protracted venous infusion or circadian-timed infusion of 5-fluorouracil in advanced colorectal carcinoma. *Clin. Colorectal Cancer* 2004; 3 (4): 235—242.
32. Santini D., Vincenzi B., La Cesa A. et al. Continuous infusion of oxaliplatin plus chronomodulated capecitabine in 5-fluorouracil- and irinotecan-resistant advanced colorectal cancer patients. *Oncology* 2005; 69 (1): 27—34.
33. Takahari D., Tsuji Y., Sagawa T. et al. Clinical administration of oxaliplatin for patients previously treated for refractory advanced or recurrent colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33 (1): 49—54.
34. Bouchahda M., Adam R., Giacchetti S. et al. Rescue chemotherapy using multidrug chronomodulated hepatic arterial infusion for patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2009; 115 (21): 4990—4999.
35. Frykholm G. J., Pahlman L., Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, non-resectable adenocarcinoma of the rectum. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50 (2): 427—434.
36. Asao T., Sakurai H., Harashima K. et al. The synchronization of chemotherapy to circadian rhythms and irradiation in pre-operative chemoradiation therapy with hyperthermia for local advanced rectal cancer. *Int. J. Hypertherm.* 2006; 22 (5): 399—406.
37. Parulekar W., de Marsh R. W., Wong R. et al. Phase I study of 5-fluorouracil and leucovorin by continuous infusion chronotherapy and pelvic radiotherapy in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58 (5): 1487—1495.
38. Пат. № 66044А UA МПК7 А61N5/10. Спосіб хрономодульованої хемопротерапії неоперабельних форм раку органів

- малого тазу / Сухіна О. М., Сви́нарєнко А. В., Немальцова О. А. та ін.; заявник і патентовласник «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва АМН України». — № 2003076666; заявл. 15.07.2003; опубл. 15.04.2004.
39. Сви́нарєнко А. В. Поєднання хрономодуляції і сенсibilізації пухлини малими дозами радіації як спосіб підсилення ефективності і зниження токсичності при променевої терапії раку прямої кишки. Променева діагн. і променева тер. 2004; 3: 76—79.
 40. Сви́нарєнко А. В., Сухіна О. М., Насонова А. М., Грищенко Т. П. Досвід лікування нерезектабельного раку прямої кишки із застосуванням хрономодульованої радіохемотерапії. Укр. радіол. журн. 2005; 13 (3): 385—387.
 41. Сви́нарєнко А. В., Сухіна О. М., Насонова А. М. та ін. Хрономодульована конвенційна променева терапія з модифікацією фторурацилом і лейковарином — новий метод неoad'ювантного ліування місцевозанедбаного раку прямої кишки. Укр. радіол. журн. 2007; 15 (2): 179—182.
 42. Сухіна О. М., Сви́нарєнко А. В., Радзишевська Є. Б. Результати неoad'ювантної хрономодульованої радіохіміотерапії резектабельних форм раку прямої кишки. Буковин. мед. вісн. 2006; 10 (4): 166—168.
 43. Пилипенко Н. И., Сви́нарєнко А. В., Сухина Е. Н. и др. Хрономодуляция как способ повышения эффективности химио-радиотерапии злокачественных опухолей. В кн.: Материалы III съезда онкологов СНГ. Минск; 2004; т. 1: 131—133.
 44. Pugliese P., Garufi C., Perrone M. et al. Quality of life and chronotherapy. Chronobiol. Int. 2002; 19 (1): 299—312.
 45. Kobayashi M., Wood P. A., Hrushesky W. J. Circadian chemotherapy for gynecological and genitourinary cancers. Chronobiol. Int. 2002; 19 (1): 237—251.
 46. Halberg F., Prem K., Halberg F. et al. Cancer chronomics I. Origins of timed cancer treatment: early marker rhythm-guided individualized-chronotherapeutic. J. Exp. Ther. Oncol. 2006; 6 (1): 55—61.
 47. Barrett R. J., Blessing J. A., Homesley H. D. et al. Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1993; 16 (6): 494—496.
 48. Тюляндин С. А., Марьина Л. А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки. В кн.: Материалы VII Российского онкологического конгресса. М.; 2003. 111—115.
 49. Сухіна О. Н., Сви́нарєнко А. В., Немальцова О. А., Забобоніна Л. В. Спосіб хрономодульованої геморадіотерапії раку шийки матки і прямої кишки: Метод. рекомендації. Київ; 2008.

Поступила 05.03.10

© С. А. ХАРДИКОВА, Э. И. БЕЛОБОРОДОВА, 2012
УДК 616.517-06:616.3

СОСТОЯНИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПСОРИАЗЕ

С. А. Хардикова, Э. И. Белобородова

Кафедра дерматовенерологии (зав. — проф. П. Н. Пестерев), кафедра терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов (зав. — проф. Е. В. Белобородова) Сибирского государственного медицинского университета, Томск

Многие авторы отмечают тесную связь поражения кожи и пищеварительной системы при псориазе. В настоящем обзоре литературы приведены данные, освещающие результаты исследований последних лет. Подробно приведены данные по описанию поражения желудка, тонкой и толстой кишки, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных псориазом. Исходя из приведенных данных, можно сделать вывод о том, что при лечении патологии кожи при псориазе необходимо учитывать и состояние органов пищеварения.

Ключевые слова: псориаз, желудок, кишечник, поджелудочная железа, гепатобилиарная система

THE STATE OF THE DIGESTIVE SYSTEM IN PSORIASIS

S.A. Khardikova, E.I. Beloborodova

Siberian State Medical University, Tomsk

Many authors emphasize the close relationship between skin lesions and digestive disorders in the patients suffering from psoriasis. The present literature review is focused on the results of investigations carried out in the recent years. The most detailed information concerns lesions in the stomach, small and large intestines, pancreas, and hepatobiliary system of psoriatic patients. The data obtained indicate that the treatment of skin pathology associated with psoriasis should be prescribed with due regard for the state of the digestive system.

Key words: psoriasis, stomach, intestines, pancreas, hepatobiliary system

Состояние желудка при псориазе

Ряд авторов отмечают генетическую роль обменных процессов и функционального состояния желудка, кишечника, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы в развитии псориаза [1—6].

Ю. Я. Милютин [7] обследовал 136 больных псориазом и обнаружил нарушения кислотообразующей и пепсинообразующей функции желудка.

А. В. Богатырева [2] установила, что у больных с тяжёлым и длительно протекающим псориазом имеются значительные нарушения секреторной функции желуд-

ка, выражающиеся в снижении секреции желудочного сока и соляной кислоты и увеличении секреции мукопротеидов.

М. Б. Белимготов [8] отметил, что из 30 больных псориазом у 18 общая кислотность соответствовала норме, у 3 была повышенной и у 3 — пониженной. Количество свободной соляной кислоты соответствовало норме у 21 больного, было увеличено у 3 и уменьшено у 6 больных.

Ш. М. Рахимбекова и соавт. [9] пришли к выводу, что наличие гистологических и гастрофиброскопических изменений у больных псориазом указывает на значительное нарушение морфологического и функциональ-