

дается благоприятный фон для деятельности сердечно-сосудистой системы. При мобилизации опухоли концентрация катехоламинов увеличивается лишь в 2 раза (против 4-5 раз в первой группе), и их прессорный эффект не потенцируется активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Комбинированная анестезия (атаралгезия + эпидуральная анестезия) предупреждает развитие феохромоцитомного криза и нарушения ритма сердца в период мобилизации опухоли за счет симпатической блокады и антиаритмического действия тримекаина. При этом сохраняется чувствительность сердечно-сосудистой системы к катехоламинам, так как α - и β -адренорецепторы остаются интактными. Это позволяет осуществлять эффективное управление гемодинамикой при гипотензии и предотвращать развитие критической гипотензии, используя умеренную инфузионно-трансфузионную терапию и малые дозы дофамина. Полученные результаты позволяют рекомендовать атаралгезию в комбинации с эпидуральной анестезией при оперативных вмешательствах у больных феохромоцитомой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г.Г., Потапова Г.Н. // Кардиология. — 1992. — № 2. — С.92-97.
2. Зографски С. Эндокринная хирургия. — София, 1997.
3. Казеев К.Н. и др. // Сов. мед. — 1979. — №12. — С.70-75.
4. Калинин А.П., Давыдова И.В. // Тер. арх. — 1982. — № 5. — С.143-147.
5. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. — Л., 1983.
6. Мыц Б.В. // Хирургия. — 1991. — № 4. — С.18-21.
7. Нечай Ф.И., Шанин С.С., Губин В.В. // Вестн. хирург. — 1986. — № 3. — С.114-117.
8. Потапова Г.Н. // Кардиология. — 1984. — № 7. — С.118-123.
9. Суслов В.В., Карпенко А.С. // Анестезиол. и реаниматол. — 1984. — № 4. — С. 17-23.
10. Хапий Х.Х. Периуральная анестезия plombированными растворами тримекаина. Канд. дисс. — Свердловск. — 1967.
11. Яковлев Г.М. и др. // Тер. арх. — 1990. — № 12. — С.95-98.

НЕТРАДИЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛУЧЕВОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

*П.Ю.Поляков, А.И.Коришонов, Н.А.Ларионова,
Н.Д.Олтаржевская, О.А.Быченков, А.С.Балканов,
О.А.Замятин, А.В.Рыболовлев
МОНИКИ, МНИИДХ, НПО "Текстильпрогресс"*

Современная лучевая терапия является ведущим методом лечения онкологических больных. Научная обоснованность, интеграция достижений экспериментальной и клинической онкологии, радиобиологии, физики, радиотерапевтической техники последнего поколения обеспечивают этому способу противоопухолевого воздействия высокую эффективность и широкое применение. По данным МЗ РФ, лучевая терапия применяется более чем у 70% онкологических больных в самостоятельном радикальном плане или как компонент комбинированного и комплексного лечения. Особую сложность представляет собой лечение больных с местно-распространенными формами опухолевых процессов, соответствующих III-IV стадиям. Численность та-

ких больных с новообразованиями основных локализаций даже при использовании современных диагностических средств достигает 60-75%. Зачастую у этих больных лучевая терапия является единственно возможной мерой лечебной помощи. Поэтому так актуален дальнейший поиск способов и средств совершенствования лучевой терапии, которые реально позволили бы повысить ее эффективность.

Дальнейшие успехи в развитии лучевой терапии связывают с разработкой методов селективного воздействия на радиочувствительность опухолевых и нормальных тканей для расширения границ радиотерапевтического интервала. В последнее время наметились три основных перспективных направления решения этой проблемы:

- использование нетрадиционных режимов фракционирования дозы;
- применение различных радиомодификаторов, в первую очередь радиосенсибилизаторов гипоксических клеток, а также радиопротекторов;
- поиск эффективных сочетаний лучевого лечения и химиотерапии.

Такому подходу к направлениям исследований способствовали достижения современной клинической радиобиологии, в частности, открытие ее фундаментальных закономерностей: доза – реакция, кислородный эффект, репарация радиационных повреждений и др. Это позволило создать прочную научную основу для повышения эффективности лучевой терапии злокачественных опухолей.

Применение различных модифицирующих факторов в последние десятилетия значительно расширило возможности лучевой терапии. Отправной точкой при этом послужил кислородный эффект, т.к. было обнаружено, что практически во всех случаях в опухолях имеются зоны наиболее резистентных гипоксических клеток. В то же время установлено, что повышение степени оксигенации клеток значительно повышает их радиочувствительность. Открытие этого феномена явилось основой для попыток селективного повышения радиочувствительности опухоли путем подведения кислорода и его аналогов (гипербарическая оксигенация – ГБО), электрон-акцепторные соединения (ЭАС), в частности, – метронидазола, и др.), либо повышения толерантности нормальных тканей за счет применения гипоксических газовых смесей, содержащих 8-10% кислорода. На этом же эффекте основаны схемы нетрадиционного фракционирования дозы, разработанные с учетом современных представлений о кислородной гетерогенности опухолей, различиях в восстановительной способности опухолевых и нормальных клеток и процессах реоксигенации.

В соответствии с этими направлениями онкорadiологии проводятся научные исследования в радиологическом отделении МОНИКИ.

В рамках межведомственной программы “Модификатор” было показано, что одним из реальных способов повышения эффективности лучевой терапии является использование радиосенсибилизатора гипоксических клеток метронидазола, не уступающего по эффективности ГБО (коэффициент повышения эффективности лучевой терапии для ГБО и метронидазола составил соответственно 1,87 и 1,77 [1]).

Однако широкому применению этого препарата в клинической практике препятствует его плохая растворимость, и как следствие этого, недостаточная для оказания высокого радиосенсибилизирующего эффекта концентрация препарата в опухоли, а также высокое побочное токсическое действие.

С целью повышения концентрации метронидазола в опухоли и преодоления его токсического эффекта нами разработана новая методика радиосенсибилизации за счет местного подведения препарата к опухоли в виде аппликатора. В основу положен разработанный в НПО "Текстильпрогресс" способ получения текстильных материалов с заданными лечебными свойствами. Он позволяет наносить на текстильный материал практически любые лекарственные препараты, в том числе такие малорастворимые, как метронидазол, в высоких концентрациях, не достижимых другими методами. Особенностью новой лекарственной формы является пролонгированный дозированный выход препарата в ткани в течение 1-3 суток. В МОНИКИ совместно с НПО "Текстильпрогресс" разработаны и получены текстильные аппликаторы, содержащие метронидазол в высокой концентрации (до 20 мкг/см^2). Под названием салфеток "КОЛТЕКС" с метронидазолом эта лекарственная форма разрешена к серийному выпуску МЗ РФ.

Исследование концентрации метронидазола в опухоли показало, что через сутки после наложения аппликатора она составляет в среднем 688 мкг/г , что почти втрое превышает его концентрацию при оральном способе введения ($243 \pm 33 \text{ мкг/г}$) и не уступает прямому внутриопухолевому введению метронидазола ($559 \pm 145 \text{ мкг/г}$). Кроме того, существенным недостатком орального и внутриопухолевого введения метронидазола является быстрый выход препарата из тканей. При этом концентрация метронидазола в сыворотке крови была на уровне пороговой, что позволяет полностью избежать побочного токсического действия. Через трое суток средняя концентрация препарата составляла 274 мкг/г , что позволяет рассчитывать на выраженный радиосенсибилизирующий эффект, т.к. по радиобиологическим предпосылкам для его достижения концентрация метронидазола должна быть не ниже $100\text{-}150 \text{ мкг/г}$.

Итак, преимущества аппликационного применения радиосенсибилизатора метронидазола заключаются в высокой концентрации препарата в тканях опухоли, отсутствии побочного токсического действия, пролонгированном действии в течение трех суток, наличии дополнительного цитотоксического и антибактериального эффекта, универсальном характере применения, позволяющем использовать этот метод при наружном и внутритканевом облучении, отсутствии противопоказаний.

С июля 1995 г. в радиологическом отделении МОНИКИ и радиохирургическом отделении московского НИИ диагностики и хирургии (МНИИДХ) при лучевом лечении онкологических больных используется радиосенсибилизация метронидазола в виде аппликации. К настоящему времени мы располагаем совместным опытом лечения 128 больных злокачественными опухолями кожи, полости рта и нижней губы III стадии. Контрольная группа охватывает 305 наблюдений.

Эффективность сочетанной лучевой терапии 84 больных раком слизистой оболочки полости рта и нижней губы, оцененная по непосредственным результатам лечения, показала преимущество аппликационного использования метронидазола: этот показатель с $84,8 \pm 4,8\%$ при оральном и внутриопухолевом введении препарата повысился до $95,5 \pm 2,4\%$ (различие статистически достоверно: соответственно $p < 0,002$, $p < 0,05$).

Аналогичные результаты получены при лучевом лечении 44 больных злокачественными опухолями кожи: за счет аппликационного применения метронидазола непосредственная излеченность базалиом повысилась с $70,4 \pm 2,9$ до $91,3 \pm 6,0\%$, а рака кожи – с $66,3 \pm 4,8$ до $85,7 \pm 7,8\%$ (различие статистически достоверно: $p < 0,002$, $p < 0,01$).

Применение метронидазола в виде аппликаций не сопровождается усилением выраженности местных лучевых реакций, при этом отмечаются меньшая (по сравнению с облучением без метронидазола) потребность в обезболивающих средствах и более быстрое купирование воспалительных явлений на поверхности опухоли.

Второе направление наших исследований заключалось в разработке проблемы использования в качестве радиосенсибилизатора низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Исследование такого плана проводилось нами впервые в мире. При этом мы исходили из теоретических и экспериментальных предпосылок, свидетельствующих о свойстве НИЛИ активизировать процессы микроциркуляции в опухоли и окружающих тканях [2,3]. По нашему мнению, улучшение микроциркуляции в опухоли должно привести к повышению степени оксигенации опухолевых клеток, а значит и к повышению их радиочувствительности. Работа проводилась совместно с лабораторией лазерной медицины МОНИКИ. В качестве источника НИЛИ использовался гелий-неоновый лазер с мощностью излучения до 12 мВт и длиной волны – 0,63-0,89 мкм. В качестве регистрирующей аппаратуры использовалась спектрофотометрическая компьютеризированная установка. Применительно к задачам нашего исследования была модернизирована базовая установка "ЛЭСА 4", что позволило повысить точность и воспроизводимость спектрофотометрического метода определения микроциркуляции и оксигенации опухоли и нормальной ткани.

Была отработана и апробирована методика изучения параметров микроциркуляции и оксигенации на модели опухолей орофарингеальной зоны и кожи (43 больных). Как показали наши исследования, после сеансов лазерного воздействия, длительность которых составляла от 3 до 15 минут, уровень микроциркуляции в опухоли повышается от 15 до 50% по сравнению с исходными параметрами. Этот эффект сохраняется в течение 25-30 минут, а затем уменьшается. Следует отметить, что для каждого больного эти параметры сугубо индивидуальны.

На этом основании нами разработана методика индивидуального подбора эффективных параметров НИЛИ в качестве радиомодификатора с объективизацией процесса в реальном масштабе времени. Она позволяет проводить последующий сеанс облучения во время

максимального подъема уровня оксигенации в опухоли после лазерного воздействия.

С учетом этих данных, нами разработана методика лучевой терапии с применением НИЛИ в качестве радиомодификатора у больных с местно-распространенными формами рака орофарингеальной зоны и кожи (Т3-4 №1-3 M0). Использовались нетрадиционные методики лучевой терапии – схемы динамического фракционирования и динамического мультифракционирования дозы в СОД 60-69,8 Гр, при которых укрупненные фракции по 4 и 3,6 Гр подводились в момент максимального подъема уровня оксигенации в опухоли после воздействия лазерного излучения.

В настоящее время мы располагаем опытом лечения 42 больных злокачественными опухолями, из которых у 12 – рак ротоглотки, у 16 – рак полости рта и у 14 – новообразования кожи. Контрольной группой служили 44 больных, которым лучевое лечение проводили без предварительного лазерного воздействия. По основным клиническим параметрам группы между собой сопоставимы.

Эффективность лечения оценивали комплексно: по общей переносимости, выраженности местных лучевых реакций и степени регрессии опухоли по завершении лучевой терапии.

Предварительные данные свидетельствуют о хорошей переносимости лечения и об отсутствии усиления местных лучевых реакций при воздействии НИЛИ. Так, лучевая реакция со стороны слизистых оболочек имела, в основном, характер островкового эпителиита (56,7% в контрольной группе и 61,4% при облучении с НИЛИ). Эпителиит, носивший сливной характер, развился соответственно у 42,4 и 38,6% больных.

Анализ данных по динамике уменьшения размеров опухоли в процессе лучевой терапии показывает, что использование НИЛИ способствует повышению степени регрессии опухоли. Так, показатель выраженной (> 90%) регрессии опухоли за счет использования НИЛИ повысился с 36,3 до 50%, а показатель значительной регрессии опухоли (> 50%) – с 20,4 до 33,3%. При этом суммарный показатель значительной и выраженной регрессии достоверно повысился с $56,7 \pm 10,1$ до $83,3 \pm 6,3\%$ ($p < 0,001$).

Полученные данные являются предварительными, однако они свидетельствуют о справедливости наших предпосылок, положенных в основу разработанного и апробированного метода сочетанного применения лучевой терапии и НИЛИ в качестве радиомодификатора.

Третье направление нашего научного поиска связано с разработкой нового перспективного нетрадиционного подхода к повышению эффективности лучевого лечения больных с местно-распространенными опухолевыми процессами за счет использования радиохимиотерапии, т.е. такого метода лечения, при котором роль радиомодификаторов играют препараты, обладающие еще и выраженными цитостатическими свойствами. Последнее обстоятельство представляется особенно существенным, т.к. при местно-распространенных опухолевых процессах весьма велика вероятность

наличия микродиссеминатов, для подавления роста которых необходимо общее воздействие в виде химиотерапии.

В этом исследовании мы постарались объединить самые современные достижения клинической радиобиологии, для чего разработали и применили новую нетрадиционную схему фракционирования дозы – динамическое мультифракционирование (СДМФ) и новый вариант полирадиомодификации.

СДМФ по радиобиологическим предпосылкам способствует преодолению радиорезистентности опухолевых клеток, обусловленной их гипоксией, и повышению сохранности нормальных тканей. В первые три дня облучение осуществляли фракциями по 1,8 Гр два раза в день с интервалом 4-6 ч, а далее в течение 10 дней – по 1,2 Гр два раза в день с тем же интервалом до СОД – 34,8 Гр. Через 10-14 дней, после стихания реактивных явлений на слизистых оболочках, лечение повторяли по аналогичной схеме до СОД – 69,6 Гр.

При новом варианте полирадиомодификации в качестве радиосенсибилизаторов использовались два препарата: 5-фторурацил и платидиам. Их выбор базировался на данных о наличии у 5-фторурацила синхронизирующего эффекта, а также на выявлении у препаратов платины не только цитостатического, но еще и радиосенсибилизирующего действия, основанного на способности подавлять репарацию сублетальных и потенциально летальных повреждений [4,5].

Радиохимиотерапия проводилась по двум схемам: в первой группе в качестве радиосенсибилизатора использовался только 5-фторурацил, во второй применялась его комбинация с платидиамом. В первой группе 5-фторурацил назначался ежедневно в течение пяти дней в разовой дозе 500-750 мг (суммарно 2,5-3,75 г) после двухдневного перерыва начинали дистанционную гамма-терапию по СДМФ. Во второй группе также после двухдневного перерыва начинали лучевое лечение, но при этом первые три дня укрупненные фракции по 3,6 Гр сочетали с внутривенным введением 30 мг платидиама (суммарно 90 мг). Далее фракции по 2,4 Гр проводили в обычных условиях в обеих группах.

В настоящее время мы располагаем опытом лечения 324 больных с местно-распространенными формами плоскоклеточного рака орорфарингеальной зоны, среди которых рак ротоглотки составлял 47,8% (155 больных), рак гортаноглотки – 34,3% (111 больных) и рак полости рта – 17,9% (58 больных). У 22,5% пациентов диагностирована III стадия заболевания, у 77,5% – IV стадия. 234 больным радиохимиотерапия проведена с использованием одного только 5-фторурацила, 90 – в условиях полирадиомодификации при совместном использовании 5-фторурацила и платидиама. По основным клинико-морфологическим показателям обе группы между собой сопоставимы.

Эффективность лечения оценивали по комплексу клинико-лабораторных критериев.

Лечение больные переносили удовлетворительно. Признаки местной и общей реакции на прием 5-фторурацила отсутствовали. Общая токсическая реакция на прием платидиама в виде тошноты и

рвоты, но без перерывов в лечении, отмечена у 11,1% больных. Изменений функционального состояния печени и почек, оцененного по биохимическим показателям крови, в процессе радиохимиотерапии не выявлено.

Реакция нормальных тканей была в целом умеренно выраженной и со стороны кожи ограничивалась лишь явлениями сухого эпидермита. Лучевая реакция со стороны слизистых оболочек у 41,5% больных первой группы и 38,8% больных второй группы была ограничена островковым эпителиитом, а сливной эпителиит развился соответственно у 58,5 и 62,1% больных. Из этого следует, что присоединение к 5-фторурацилу платидиама не усиливало тяжести местных лучевых реакций.

Степень регрессии опухоли оценена нами после подведения к опухоли дозы 45,6 Гр, являющейся по своей сути предоперационной, поскольку после ее подведения может решаться вопрос о дальнейшей лечебной тактике (продолжение дистанционной гамма-терапии до радикальной дозы или дополнительное воздействие на небольшую остаточную опухоль внутритканевой лучевой терапией или оперативным методом). Анализ сведений о степени регрессии опухоли в процессе химиолучевой терапии показывает, что суммарный показатель значительной регрессии ($>90\% + >50\%$) за счет полирадиомодификации повысился с $44,4 \pm 3,2$ до $63,3 \pm 5,0\%$ (различие статистически достоверно: $p < 0,002$). Эти данные свидетельствуют о том, что достоверно большему числу больных второй группы при отсутствии общих противопоказаний (а главное, при их согласии) лечение могло быть завершено операцией или внутритканевой лучевой терапией.

Повышение степени регрессии опухоли при использовании полирадиомодификации повлияло и на результаты радиохимиотерапии: при анализе трехлетней выживаемости этот показатель достоверно выше оказался во второй группе: $60 \pm 5,2\%$ против $47,1 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$).

Анализ трехлетней выживаемости в зависимости от локализации опухолевого процесса показал наличие статистически достоверного преимущества полирадиомодификации при лечении рака слизистой полости рта и ротоглотки: соответственно $76,2 \pm 9,5$ и $51,4 \pm 8,2\%$; $56,5 \pm 7,3$ и $31,2 \pm 4,4\%$ ($p < 0,05$, $p < 0,005$). При раке гортаноглотки этот показатель за счет совместного использования 5-фторурацила и платидиама также повысился с $44,3 \pm 5,3$ до $60,9 \pm 10,1\%$, но различие недостоверно.

Таким образом, разработан новый эффективный подход к химиолучевому лечению местно-распространенного рака орофарингеальной зоны за счет использования нетрадиционной схемы фракционирования дозы и радиомодифицирующих свойств 5-фторурацила и платидиама. Сочетание лучевого и лекарственного компонентов не приводит к увеличению частоты и усилению степени местных лучевых реакций при достоверном повышении противоопухолевого эффекта.

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о перспективности выбранных нами направлений научного поиска и наглядно демонстрируют возможность повышения противоопухолевого эффекта за счет разработки нетрадиционных подходов к лучевому лечению

онкологических больных на основе достижений современной радиобиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дарьялова С.Л., Поляков П.Ю., Киселева Е.С. и др. // Мед. радиол. – 1986, № 7. – С.6-13.
2. Пиликин А.С., Барковский В.С. // Стоматология. – 1984. – № 4. – С.12-13.
3. Попович В.И. // Вопр. онкол. – 1992, Т.38, № 6. – С.643-651.
4. Klima A., Szepesi S. // Laringol., Rhinol., Otol. – 1987. – V.66, № 3. – P.457-459.
5. Ziegler W. // Strahlenther. u. Oncol. – 1986. – Bd.162, № 12. – P.785-792.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕБНОЙ ЭНДОСКОПИИ

*Г.А.Романов, С.Г.Терещенко, М.Б.Долгова, О.Ю.Дементьева,
Г.Л.Сачечелашвили, Т.В.Иваненко, Е.В.Великанов*
МОНИКИ

В последнее десятилетие в клинической медицине бурно развивается новое перспективное направление – лечебная (оперативная) эндоскопия [5, 13].

Применение местных эндоскопических методик позволяет при целом ряде заболеваний отказаться от оперативного вмешательства, а в других случаях повышает эффективность предоперационной подготовки, снижает послеоперационные осложнения. Лечебная эндоскопия позволяет достичь хороших результатов у пациентов с высокой степенью операционно-наркозного риска, что особенно важно у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Целью нашей работы является повышение эффективности лечебной (оперативной) эндоскопии при заболевании пищеварительного тракта гепатобилиарной системы.

В нашем отделении обобщен опыт применения комплексной диагностической и оперативной эндоскопии у 442 больных в возрасте от 20 до 87 лет с патологией гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненной в 87% наблюдений механической желтухой, у 84 % – гнойным холангитом.

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) выполнена у 442 пациентов с холедохолитиазом, из них с резидуальными конкрементами – у 291 больного, рецидивными – у 43, холецистохоледохолитиазом – у 32, с продолженным стенозом терминального отдела холедоха – у 65.

Для подготовки больных к радикальным оперативным вмешательствам ЭПСТ выполнена у 8 пациентов с раком большого дуоденального соска, у 3 – с гигантскими кистами холедоха.

У большинства больных ЭПСТ выполнялась по общепринятой методике. При наличии крупных конкрементов более 2 см в диаметре проведено их электрогидравлическое дробление с использованием аппарата "Урат-1м" или дробление механическим литотриптором, проведенным через рассеченный фатеров сосок. Получен хороший эффект.