

**В. В. ПЕДДЕР
М. В. НАБОКА
В. К. КОСЁНОК
Д. С. ДУРИНА
Ю. В. ЗВЕРЕВА
А. В. ТАНЬКОВ
Ю. А. СИЗЫХ
В. Н. МИРОНЕНКО
С. П. ПОПОВ**

Научно-производственное предприятие
«Метромед», г. Омск

Омская государственная
медицинская академия

НИИ биомедицинских технологий
и приборостроения

Омского государственного
технического университета

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРМО- И ФОТОХРОМО- УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ЛУЧЕВОГО ФИБРОЗА МЯГКИХ ТКАНЕЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Осложнения лучевой терапии остаются актуальной проблемой клинической онкологии. Авторами предложен инновационный метод термо- и фотохромоультразвукового лечения лучевого фиброза мягких тканей и создано аппаратное обеспечение для его реализации.

Ключевые слова: лучевой фиброз, низкочастотный ультразвук, озон, монооксид азота, фотохромное излучение, супероксиддисмутаза.

Лучевая терапия в лечении злокачественных новообразований широко применяется в клинической практике как самостоятельно, так и в сочетании с другими видами противоопухолевого лечения. Особенности лучевой терапии являются повреждения как опухолевой ткани, так и прилежащих здоровых тканей, проявляющихся как в период лечения, так и спустя месяцы или годы. Известно, что поздние лучевые повреждения проявляются у 5–15 % пациентов, 50 % из которых представлены лучевым фиброзом кожи и подлежащих тканей. Это обусловлено видом лучевой терапии, величиной и распределением суммарной поглощенной дозы, толерантностью тканей, применением радиосенсибилизаторов и других факторов [1, 2].

Поздние лучевые повреждения кожи, подкожно-жировой клетчатки, слизистых оболочек, мышц и сухожилий сопровождаются изменениями их физиологических характеристик, нарушением функций облучаемого региона, лимфостазом, болевым синдромом, образованием лучевых язв и пр., приводящими

к инвалидизации больных, требующими проведения активной терапии [3].

Местные лучевые повреждения связаны с изменениями на всех уровнях организма, при этом ионизирующее излучение вызывает повреждение стволовых клеток и гибель росткового слоя тканей, являющихся ключевым фактором инициирования в последующей регенерации облученных тканей [4]. Возникающие изменения характеризуются уменьшением числа и функциональной активности фибробластов, что сопровождается разволокнением и гиалинизацией волокон коллагена, образованием плотных пластов соединительной ткани, угнетением активности гликозаминогликанов, приводящими к дегенеративно-дистрофическими процессам, поражающим все слои кожи, потерей чёткости контуров коллагена, свидетельствующих о глубоких склеротических процессах [5].

Структурно-функциональные особенности кожи — эластичность, упругость, прочность, тургор и пр. определяются характеристиками макромолекул



Рис. 1. Динамика развития тканевых реакций при воздействии лучевой терапии

коллагена, их пространственным расположением и конформацией, воздействуя на которые, ионизирующее излучение приводит их и иные белковые структуры, составляющие кожу, к деструкции, модификации и полимеризации [6].

В то же время при поглощении ионизирующего излучения субстратом в водной среде возникает каскад ионизированных молекул, свободных радикалов, приводящих к свободно-радикальному окислению (СРО) и окислительному стрессу, сдвигу кислотно-щелочного баланса, изменениям в окислительно-восстановительных процессах и нарушениям обмена веществ в зоне облучения. При этом неконтролируемые процессы окислительного стресса приводят к ингибированию биосинтеза ДНК, реакции ферментативного окисления, образованию вторичных радиотоксинов молекулярной и радикальной природы и пр., что приводит к эндотоксикозу [7, 8]. Накопление дефектов генетического материала выше критического уровня способствует радиационному поражению клеток, угнетению митоза, хромосомным абберациям, некрозу и лизису ядер, интерфазной и репродуктивной их гибели [9]. В условиях окислительного стресса, инициируемого радиолизом воды и активацией СРО, возникает эффект деструкции растворимых форм коллагена, сопровождающийся гидролизом пептидных связей, расщеплением молекул гликозаминогликанов и других спиртовых групп с образованием альдегидов. Формирующиеся межмолекулярные «сшивки» в структуре дермы формируют предпосылки возникновения лучевого фиброза [6].

Одновременно с выше указанным, активация перекисного окисления липидов клеточных мембран, под действием ионизирующего излучения, приводит к их деструкции, нарушению проницаемости и активного транспорта веществ через них, угнетению процесса синтеза АТФ, поражению мембраносвязанных ферментов, снижению ионных градиентов в клетке, к либерации ферментов, и дезорганизации ядерных структур и гибели клетки [7].

В то же время, при дозах облучения свыше 20 Гр увеличивается проницаемость сосудистой стенки и объёмный кровоток, что способствует локальной гиперемии и гибели большого числа сосудов, приводящих к дезорганизации структуры сосудистой сети и нарушению кровообращения, что наряду с поражением чувствительных нервов и дефицитом сосудорасширяющих нейропептидов способствует спазму сосудов, их сужению, облитерации и сопровождается деформацией артерий и артериол, дегенерацией эластических элементов в стенках артерий, атрофией гладких мышц, приводящих к развитию лучевого фиброза [10]. Дополнительным фактором в его развитии также являются внутрисосудистые изменения, связанные с выраженной тенденцией к гиперкоагуляции и образованию тромбов [5]. Приведённый комплекс повреждающих факторов, воздействующих на строму, сосуды, нервы и структурно-функциональные единицы органов, формирует патологический круг развития лучевого фиброза мягких тканей (рис. 1).

Вышеприведённые звенья механизмов патогенеза образования лучевых фиброзов имеющих место при лучевом методе лечения, являются объектами воздействия физико-химических факторов, позволяющих создание щадящих методов лечения, профилактики и реабилитации онкобольных с улучшением качества их жизни. Неудовлетворительные результаты общепринятых методов лечения лучевых фиброзов связаны с отсутствием комплексного воздействия на то или иное звено патогенеза и патологический процесс в целом. Вышеуказанное стимулирует поиск новых подходов в решении этой значимой для клинической онкологии проблемы.

НИОКР, проведённые в Научно-производственном предприятии «Метромед» [11, 12, 13] совместно с сотрудниками кафедры онкологии ОмГМА, показали, что эффективное лечение лучевого фиброза кожи и мягких тканей может быть достигнуто путем применения в процессе лечения высококонцентрированных источников энергии в сочетании с целевыми

лекарственными веществами в различных фазовых состояниях при обязательной оптимизации технологических схем энергетического и вещественного воздействия на фиброзно-измененные ткани. Одним из методов, позволяющих в той или иной мере решить вышеуказанную проблему лечения лучевого фиброза является комплексный термо- и фотохромо-ультразвуковой метод в сочетании с озон/NO-содержащими лекарственными веществами, используемый при лечении осложнённых послеоперационных ран у онкологических больных после комбинированного лечения [8].

Предпосылками его успешного применения для лечения лучевых фиброзов являются специфические свойства таких физико-химических факторов, как тепло, низкочастотный ультразвук (далее — НЧУЗ), озон, оксид азота II (NO) и фотохромное излучение, привлекаемые нами для воздействия на патологически изменённые ткани, значимость каждого из которых приведена ниже.

Эффекты НЧУЗ заключаются в его выраженном противовоспалительном, бактерицидном, десенсибилизирующем, нейрорефлекторном, обезболивающем действиях и т.д., способствующих развитию приспособительных и защитных реакций организма. При местном воздействии НЧУЗ усиливает импрегацию лекарственных веществ в ткани, интенсифицируя диффузионные и реологические процессы в зоне озвучивания тканей [14–19]. Отмечены его рассасывающее и «разволокняющее» действие на продуктивное воспаление, способствующее менее грубому рубцеванию или размягчению уже сформировавшейся рубцовой ткани, вследствие расщепления пучков коллагеновых волокон на отдельные фибриллы, их отделения от аморфного цементирующего вещества соединительной ткани [20]. Указанное является показанием к использованию НЧУЗ в лечении лучевого фиброза.

Озон оказывает выраженные антигипоксический и микроциркуляторный эффекты, проявляемые в зоне его воздействия. Восстанавливая кислород-транспортную функцию крови, оптимизирует процессы метаболизма, антиоксидантной системы организма, инактивирует патогенную микрофлору [21–27].

Монооксид азота, являясь полифункциональным физиологическим регулятором, нормализует микроциркуляцию за счет вазодилатации, обладает антиагрегантным и антикоагулянтным действиями, активирует антиоксидантную защиту, улучшает нервную проводимость, регулирует специфический и неспецифический иммунитет, прямую индукцию пролиферацию фибробластов, рост сосудов и синтез коллагена, пролиферацию эпителия и других эффектов. Вышеуказанное является обоснованием NO-терапии, обеспечивающей возможность экзогенного NO диффундировать через неповрежденную кожу и слизистые оболочки для неинвазивного воздействия на глубокие патологические очаги и сосудисто-нервные пучки [28–32], например, при лучевой фиброзе.

Перспективным направлением в лечении лучевого фиброза, на наш взгляд, является применение фотохромного излучения (ФХИ), создаваемого полупроводниковыми светодиодами [33, 34]. Основной мишенью узкополосного светодиодного излучения разных областей спектра является рецепторное поле кожного покрова, обуславливающее местные и системные реакции организма, инициирующие биохимические и биофизические изменения в зоне воздействия. Поглощение ФХИ в видимой, инфракрасной

и ультрафиолетовой областях спектра, хромофорными группами молекул белка и кислородом при участии меланина, гемоглобина, ферментов и пр. инициирует колебательные процессы молекул и возбуждение электронов, снижая тем самым энергию активации процессов. Установленная идентичность эффектов лазерного и светодиодного облучения организма при сопоставимых энергетических и дозовых характеристиках обуславливает возможность использования ФХИ, дает возможность применения фотохромотерапии в лечении лучевого фиброза [35, 36].

Так, авторами [35, 37] показано влияние ФХИ на течение патологических процессов, на той или иной стадии их развития, в зависимости от длины волны (цвета) воздействующего излучения. Красный цвет излучения, проникая через кожу, поглощается молекулами ферментов дыхательной цепи, антиоксидантной системы и индукторов репаративной регенерации, активируя катаболические процессы и фибробласты соединительной ткани, увеличивает микроциркуляцию, что стимулирует репаративную регенерацию тканей. Воздействуя на БАТ, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, противовоспалительный и анальгетический эффекты. Зелёное излучение поглощается флавопротеидами дыхательной цепи, индоламинами, белковыми комплексами ионов кальция с изменением клеточного дыхания в облучаемых тканях. Восстанавливает активность симпатoadrenalовой системы, ослабляет интенсивность воспаления и аутоиммунных процессов. Синее излучение поглощается молекулами гематопорфирина и пиридиннуклеотидов с активацией дыхательной цепи. Способствует усилению гликолиза и липолиза в клетках и ускоряет процессы фотодеструкции билирубина. Активизирует венозную и лимфатическую циркуляцию, снижает возбудимость нервных проводников кожи. Фотохимическая активность света возрастает от красного к сине-фиолетовому [34].

Таким образом, медицинские технологии, основанные на совершенствовании методов стимулирования репаративной регенерации, использующие методы активации иммунитета и трофики биотканей на основе использования ФХИ, эффективные способы введения в организм экологически чистых и биосовместимых веществ: озона, NO и озонид/NO-содержащих лекарственных веществ, повышают возможности профилактики и лечения заболеваний, способствуют нормализации гомеостаза, например, при лучевом фиброзе.

Эффективность лечения ишемических, трофических и микроциркуляторных расстройств, хронического воспаления, эндотоксикоза, а также коррекции репаративно-регенераторных процессов при лучевом фиброзе у онкологических больных определяется возможностью купирования окислительного стресса путем инактивации СРО биологических субстратов и предотвращением образования эндотоксинов, а также качественной элиминацией их из тканей патологического очага. Сочетанное применение НЧУЗ, генерируемого им тепла, ФХИ, озон/NO-содержащих лекарственных веществ и ферментных антиоксидантов, позволяет купировать проявления окислительного стресса, обеспечить «принудительную» экзогенную вазодилатацию, оксигенацию пораженных тканей, обезболивание, блокировать эндогенную интоксикацию и ацидоз путем нейтрализации и утилизации элементов воспаления и токсических продуктов, восстановления нарушен-



Рис. 2. Коррекция развития тканевых реакций при воздействии лучевой терапии путём применения термо- и фотохромо-ультразвукового метода в сочетании с озон/NO-содержащими лекарственными веществами и ферментным антиоксидантным веществом

ных метаболических и функциональных процессов [27]. Указанное нарушает патологическое течение репаративно-регенеративных процессов в развитии лучевого фиброза тканей (рис. 2).

Предложенный термо- и фотохромо-ультразвуковой метод лечения лучевого фиброза в сочетании с озон/NO-содержащими лекарственными веществами (5–10 % озон/NO-содержащая масляная эмульсия типа «масло в воде», озонированный физраствор), а также с ферментным антиоксидантом, например, препарат «Рексод» (НПО «Биомед», г. Санкт-Петербург), представляющим собой рекомбинантную супероксиддисмутазу. Методика реализуется комплексом, содержащим аппарат физиотерапевтический «Россоник-ММ», и аппаратом для газовой озон/NO-терапии «Озотрон» (НПП «Метромед», г. Омск).

Исходя из вышеизложенного, является обоснованным этапный подход в создании комплексной технологии лечения лучевого фиброза, включающей последовательное создание депо препарата рекомбинантной супероксиддисмутазы в патологическом очаге и окружающих тканях, а затем осуществление термо- и фотохромо-ультразвукового воздействия в сочетании с озон/NO-лекарственными веществами. Этим компенсируется недостаточность микроциркуляции, купируется ацидоз, проявления эндотоксикоза и окислительного стресса, стимулируется репаративная регенерация облученной ткани с реорганизацией структуры соединительной ткани в очаге фиброза.

Выводы:

Обоснован метод термо- и фотохромо-ультразвукового лечения с применением озон/NO-содержащих лекарственных веществ и ферментным антиоксидантным веществом у пациентов с лучевым фиброзом кожи и мягких тканей после лучевой терапии, который может быть рекомендован к широкому внедрению в практику онкологических

учреждений. Широкий спектр воздействия на звенья патогенеза развития лучевого фиброза предполагает возможность применения данного метода также для лечения и реабилитации пациентов с нарушенным течением регенераторно-восстановительных процессов.

Библиографический список

1. Бардычев, М. С., Экономический эффект новых методов лечения поздних лучевых повреждений / М. С. Бардычев, Р. А. Кузнецова // Медицинская радиология. — 1987. — № 7. — С. 46–49.
2. Харченко, А. К. Эффективность короткофокусной рентгенотерапии в клинической практике / А. К. Харченко // Уральское медицинское обозрение. — 2000. — № 3 (4). — С. 30–31.
3. Макаров, Е. В. Лечение тяжелых лучевых осложнений пересадкой васкуляризованных комплексов тканей : дис. ... канд. мед. наук / Челябинская гос. мед. академия. — М., 1997. — 141 с.
4. Филин, С. В. Лазерное доплеровское исследование мягких тканей пострадавших с местными лучевыми поражениями для определения объема хирургической помощи / С. В. Филин, Т. Г. Протасов, Н. М. Надеждина // Методология флоуметрии. — М., 1999. — № 3. — С. 81–97.
5. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных / В. И. Иваницкая [и др.]. — М. : Медицина, 1985. — С. 11–40.
6. Михайлов, А. Н. Химия и физика коллагена кожного покрова : монография / А. Н. Михайлов. — М. : Лёгкая индустрия, 1980. — 232 с., ил.
7. Бекман, И. Н. Курс лекций «Ядерная медицина». Лекция 9. Биологическое действие излучений / И. Н. Бекман [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://profbekman.narod.ru/МЕД.htm>. — Загл. с экрана.
8. Медико-техническое обоснование озон/NO-ультразвукового метода в лечении послеоперационных осложнений у больных раком гортани и их реабилитации / М. В. Набока [и др.] // Материалы десятой Междунар. конф.-семинара по

- микронанотехнологиям и электронным приборам EDM-2009 (Эрлаго, Алтай, 1–6 июля 2009 г.). — Новосибирск : Изд. НГТУ, 2009. — С. 393–400.
9. Петренко, Э. П. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита : учеб. пособие / А. С. Фукс. — Саратов, 2007. — 301 с.
10. Планирование местнопластических операций после лучевой терапии злокачественных опухолей головы и шеи с учетом микрогемодинамики / В. С. Дмитриева [и др.] // Стоматология. — 1989. — № 3. — С. 39–42.
11. Педдер, В. В. Озоно-ультразвуковые технологии в лечении раневой инфекции и опасных болезней / В. В. Педдер, Г. Г. Сергиенко, В. Н. Максимов // Новые медицинские технологии на основе отечественного оборудования. — Омск, 1998. — С. 63–73.
12. Педдер, В. В. Фотоплазмодинамический метод в лечении инфицированных ран и полостей организма / В. В. Педдер // Нижегородский медицинский журнал. — 2005. — Вып. 5. — С. 248–249.
13. Пат. 2175539 Рос. Федерация : МКИ А 61 Н 23 / 00. Способ обработки инфицированных ран и установка для его осуществления / Педдер В. В., Сергиенко Г. Г., Ткачев Р. Ф. [и др.] ; заявитель и патентообладатель В. В. Педдер. — № 97103348 / 14 ; заявл. 05.09.97; опубл. 10.03.99. — 18 с.
14. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ожоговой болезни, методы контроля и коррекции / Е. И. Кузьмина [и др.] // Озон и методы эфферентной терапии в медицине. — Н. Новгород, 1998. — С. 87.
15. Горшков, С. И. Биологическое действие ультразвука / С. И. Горшков, О. Н. Горбунов, Г. А. Антропов. — М. : Медицина, 1965. — 196 с.
16. Николаев, Г. А. УЗ техника в хирургии / Г. А. Николаев, В. И. Лошилов. — М. : Медицина, 1980. — 276 с.
17. Низкочастотный ультразвук и целевые газовые агенты в лечении гнойных ран / В. В. Педдер [и др.] // Биомедицинская технология и приборостроение : Тр. / Омский политехнический институт. — 1989. — С. 58–64.
18. Низкочастотный ультразвук в акушерстве и гинекологии / А. А. Летучих [и др.]. — Омск, 1996. — 140 с.
19. Орлова, А. А. Ультразвуковая обработка биологических объектов в жидких средах / А. А. Орлова // Проблемы инженерной биомедицины : Тр. МВТУ им. Э.В. Баумана. — М., 1982. — № 378. — С. 21–35.
20. Красильников, В. А. Ультразвук / В. А. Красильников // Большая Советская Энциклопедия. — М. : Изд. БСЭ, 2002. — 185 с.
21. Перетягин, С. П. Механизм лечебного действия озона при гипоксии / С. П. Перетягин // Озон в биологии и медицине : Материалы первой Всероссийской науч.-практ. конф. (25–26 июня 1992 г.). — Н. Новгород, 1992. — С. 4–5.
22. Влияние озона на функциональный элемент печени при длительном искусственном кровообращении / Г. А. Бояринов [и др.] // Озон и методы эффективной терапии в медицине : Тез. докл. третьей Всерос. науч.-практ. конф. — Новый Новгород, 1994. — С. 17.
23. Перетягин, С. П. Влияние озона на углеводный и энергетический обмен в миокарде при гипоксии. Гипоксия и окислительные процессы / С. П. Перетягин. — Н. Новгород, 1992. — С. 92–97.
24. Применение озона для лечения гнойных ран / Н. Н. Белогоний, М. И. Спиридонов [и др.] // Клиническая хирургия. — 1994. — Т. 5 — С. 52–55.
25. Bocci V. Studies on the biological effects of ozon: Indication of interferon on human leucocytes / Paulesu L // Haematologic. — 1990. — Vol.75. — P. 510–515.
26. Влияние озона на лейкоциты человека / В. Д. Папонов [и др.] // Озон в биологии и медицине : Материалы первой Всероссийской науч.-практ. конф. (25–26 июня 1992 г.). — Н. Новгород, 1992. — С. 13–14.

27. Педдер, В. В. Термо- и фотохромо-УЗ технологии лечения заболеваний. Методические рекомендации / В. В. Педдер. — Омск : Изд. ОмГТУ, 2010. — С. 12–15.
28. Tornton, F. J. Sepsis impairs anastomotic collagen gene expression and synthesis: a possible role for nitric oxide/ U. Tantry, G. M. Ahredt, M. R. Schaffer, A. Barbul // J.Surg.Res. — 1999. — Vol. 69. — P. 81–86.
29. McDonald, L. Nitric oxide and cyclic GMP signaling / F. Murad // Proc. Soc. Expt'l. Biol. and Medicine. — 1996; 211:1–6.
30. Miyasaka, N. Nitric oxide and inflammatory arthritides / Y. Hirata // Life Science — 1997; 61(21):2073–81.
31. Weller, R. Increased expression of inducible nitric oxide (NO) syntase / A. Ormerod // Br.J.Dermatol. — 1997. — Vol. 136. — P. 136–137.
32. Weller, R. Nitric oxide — a newly discovered chemical transmitter in skin // Br. J. of Dermatol. — 1997. — Vol.137. — P. 665–672.
33. Мишенькин, Н. В. Применение энергии УЗ и лазерного излучения в оториноларингологии / Н. В. Мишенькин, И. В. Мозговой, В. В. Педдер // Проблемы технической медицины : тезисы докладов I Всесоюзной конф. — Таганрог, 1979. — 79 с.
34. Разумов, А. Н. Этапы и перспективы развития восстановительной медицины и курортологии как нового направления практического здравоохранения / А. Н. Разумов, Р. А. Хальфин, М. А. Хан // Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии : Материалы Международного конгресса. — М., 2006. — С. 7–10.
35. Применение магнитосветодиодных аппаратов «Геска-1маг» и «Геска-2маг» для оздоровления, профилактики и лечения заболеваний / Е. Ф. Левицкий [и др.]. — Томск, 1998. — 15 с.
36. Зависимость биологического действия низкоинтенсивного видимого света на клетки НЕА от когерентности, дозы, длины волны и режима облучения / В. В. Лобко [и др.] // Квантовая электроника. — 1983. — № 9. — С. 1761–1767.
37. Серов, Н. В. Лечение светом / Н. В. Серов. — СПб. : Лисс, 1983. — 48 с.

ПЕДДЕР Валерий Викторович, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, академик Российской академии медико-технических наук, генеральный директор ООО НПП «Метромед», директор НИИ Биомедицинских технологий и приборостроения Омского государственного технического университета.

НАБОКА Максим Владимирович, ассистент кафедры онкологии Омской государственной медицинской академии (ОмГМА).

КОСЁНОК Виктор Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ОмГМА.

ДУРИНА Динара Сергеевна, студентка 602-й гр., лечебного факультета ОмГМА.

ЗВЕРЕВА Юлия Сергеевна, студентка 607-й гр., лечебного факультета ОмГМА.

ТАНЬКОВ Андрей Владимирович, студент 601-й гр., лечебного факультета ОмГМА.

СИЗЫХ Юлия Александровна, студентка 609-й гр., лечебного факультета ОмГМА.

МИРОНЕНКО Владимир Николаевич, заведующий реабилитационным центром Омского областного онкологического диспансера.

ПОПОВ Сергей Петрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии ОмГМА.

Адрес для переписки: e-mail: nabokamax@mail.ru

Статья поступила в редакцию 29.08.2011 г.

© В. В. Педдер, М. В. Набока, В. К. Косёнок, Д. С. Дурина, Ю. В. Зверева, А. В. Таньков, Ю. А. Сизых, В. Н. Мироненко, С. П. Попов