

ний больного человека, его характера, психологии. Если мы будем активно передавать эти традиции МОНИКИ, наш опыт молодому поколению — лечебно-профилактическая эффективность нашей профессиональной деятельности будет расти.

РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ РАДИОМОДИФИКАЦИИ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

П.Ю. Поляков

Дальнейшие успехи в развитии лучевой терапии в настоящее время связывают с разработкой методов селективного воздействия на радиочувствительность опухолевых и нормальных тканей для расширения границ радиотерапевтического интервала. Благодаря современным достижениям клинической радиобиологии 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, и усовершенствование методик их подведения; поиск эффективных сочетаний лучевой терапии и химиотерапии. В соответствии с этими перспективными направлениями онкорadiологии проводятся научные исследования в радиологическом отделении МОНИКИ.

Первое направление — разработка новых способов местного подведения радиомодификаторов, обеспечивающих их необходимую концентрацию непосредственно в очаге поражения, что позволит не только усилить степень лучевого повреждения опухоли и повысить защиту нормальных тканей, но и снизить побочное токсическое действие вводимых препаратов.

Одним из реальных методов повышения эффективности лучевой терапии злокачественных опухолей является использование радиосенсибилизатора метронидазола, не уступающего по эффективности ГБО (коэффициент радиосенсибилизации для ГБО и этого препарата составляет соответственно 1,87 и 1,77).

Широкому применению метронидазола 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 при пероральном способе введения.

С целью повышения внутриопухолевой концентрации метронидазола и преодоления его токсического эффекта нами разработан новый способ локального подведения препарата к опухоли методом аппликации. Для этого использовались текстильные салфетки «Колетекс», содержащие метронидазола в высокой концентрации (20 мкг/см^2) и обеспечивающие пролонгированный дозированный выход препарата в ткани в течение 1-3 суток. Последнее обстоятельство позволило применить новый способ радиосенсибилизации не только при дистанционной, но и при внутритканевой лучевой терапии.

Исследование показало, что через 1 сутки после наложения аппликатора концентрация метронидазола составляла в опухоли в среднем 688 мкг/г, — почти втрое больше, чем при оральном способе введения (243 мкг/г) и незначительно меньше, чем при прямом внутриопухолевом введении метронидазола (559 мкг/г), существенным недостатком которого является быстрый выход препарата из тканей. При этом, в сыворотке крови определялись только следы препарата, что позволило полностью избежать побочного токсического действия.

К настоящему времени мы располагаем опытом лучевого лечения 128 больных злокачественными опухолями кожи и слизистой оболочки полости рта III стадии. Местное подведение метронидазола при сочетанной лучевой терапии рака слизистой оболочки полости рта позволило достоверно повысить показатель непосредственной излеченности по сравнению с пероральным и внутриопухолевым введением с 80-84,8% до 95,5%. За счет аппликационного применения этого препарата показатель непосредственной излеченности базалиом кожи достоверно повысился с 70,4% до 91,3%, а рака кожи — с 66,3% до 85,7%.

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

По мере совершенствования методик и улучшения результатов лучевой терапии онкологических больных все большее внимание уделяется профилактике и лечению местных лучевых реакций и повреждений нормальных тканей.

Малая эффективность традиционных мер терапии местных лучевых реакций объясняется наличием значительных нарушений микроциркуляции в поврежденных тканях. Идея разработанной нами методики лечения и профилактики ранних лучевых реакций заключается в местном подведении лекарственного вещества к зоне лучевого воздействия в виде аппликаций салфеток «Колетекс» с амиглурацилом. Выраженная эффективность разработанной лекарственной формы объясняется способностью создавать высокую заданную концентрацию лекарственного вещества избирательно в зоне патологического процесса, обеспечивая при этом пролонгированный дозированный выход препарата в подлежащие ткани.

Одним из самых известных и широко применяемых в этих целях препаратов является метилурациловая мазь. Недостатком ее использования является низкая растворимость метилурацила в воде, снижающая клинический эффект.

Амиглурацил — новая высокоэффективная лекарственная форма метилурацила, отличительной особенностью которой является высокая растворимость в воде. Наряду с сохранением всех известных свойств метилурацила (противовоспалительного, стимулирующего репарацию поврежденных тканей, рассасывания фиброзных изменений), это обстоятельство предопределяет значительное снижение лечебной дозы с получением повышенного терапевтического эффекта.

В клинических испытаниях салфеток «Колетекс» с амиглурацилом принимали участие 143 больных. В радиологическом отделении им проводили дистанционную гамма-терапию и близкофокусную рентгенотерапию по поводу злокачественных опухолей кожи, языка, нижней губы и слизистой оболочки полости рта III-IV ст.

Результаты исследования показали, что использование салфеток «Колетекс» с амиглурацилом в начале курса лучевой терапии позволило отсрочить наступление местных лучевых реакций со стороны кожи и слизистых оболочек в среднем на 6-8 Гр. Так, начальные явления лучевой реакции при проведении лучевой терапии без использования салфеток «Колетекс» с амиглурацилом со стороны кожи в виде эритемы отмечались после подведения среднего уровня дозы $30 \pm 2,4$ Гр, а в виде сухого эпидермита — 50 ± 5 Гр. Использование салфеток «Колетекс» с амиглурацилом позволило отсрочить наступление местных лучевых реакций со стороны кожи, эти показатели соответственно составили $37 \pm 3,2$ и $58 \pm 5,3$ Гр.

Без использования салфеток «Колетекс» с амиглурацилом средний дозовый уровень начала проявления лучевых реакций слизистых оболочек в виде островкового эпителиита составил $24,4 \pm 2,5$ Гр, а сливного — $35,2 \pm 3,6$ Гр. При использовании салфеток «Колетекс» с амиглурацилом эти реакции развивались позже, средний дозовый уровень их наступления составил соответственно $30,3 \pm 2,6$ Гр и $41,8 \pm 2,9$ Гр.

За счет применения салфеток «Колетекс» с амиглурацилом изменилась структура местных лучевых реакций в сторону снижения степени их выраженности. Число больных с более легкой реакцией кожи в виде эритемы увеличилось с $29,5 \pm 1,2\%$ до $36,4 \pm 2,4\%$, а число больных с выраженной реакцией в виде влажного эпидермита снизилось с $34,8 \pm 2,8\%$ до $21,5 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Аналогичная закономерность выявлена и со стороны слизистых оболочек. При использовании салфеток «Колетекс» с амиглурацилом число больных с островковым эпителиитом возросло с $38,9 \pm 2,9\%$ до $56,1 \pm 2,8\%$, а число больных с более выраженной реакцией в виде сливного эпителиита снизилось с $61,1 \pm 1,3\%$ до $47,7 \pm 2,9\%$ ($p < 0,02$; $p < 0,001$).

Лечение удовлетворительно переносилось больными, лишь у 3 (4%) больных имела место локальная аллергическая реакция со стороны кожи, которая купировалась самостоятельно, после удаления салфетки.

Аппликационное применение амиглурацила способствовало и более быстрому купированию лучевых реакций, при этом средняя длительность стихания их достоверно уменьшилась на 6-8 дней. Без использования салфеток «Колетекс» с амиглурацилом длительность стихания лучевых реакций со стороны кожи и слизистых оболочек существенно не различалась и для сухого эпидермита и островкового эпителиита она составляла в среднем $17,2 \pm 3,4$ дня, а для влажного эпидермита и сливного эпителиита — $31,3 \pm 3,8$ дня, а при аппликационном использовании амиглурацила средняя длительность стихания реакций уменьшилась соответственно до $11,1 \pm 2,1$ и $23,3 \pm 2,3$ дней. Различие статистически достоверно, $p < 0,05$.

Второе направление наших исследований заключалось в разработке проблемы использования в качестве радиосенсибилизатора низкоинтен-

сивного лазерного излучения (НИЛИ). При этом мы исходили из теоретических и экспериментальных предпосылок, свидетельствующих о свойстве НИЛИ активизировать процессы микроциркуляции в опухоли, что, по нашему мнению, должно привести и к повышению степени оксигенации опухолевых клеток, а значит, — и к повышению их радиочувствительности.

В качестве источника НИЛИ использовали гелий-неоновый лазер с мощностью излучения до 12 мВт с длиной волны в диапазоне 0,63–0,89 мкм, в качестве регистрирующей аппаратуры — модернизированная спектрофотометрическая установка “ЛЭСА-4”.

Как показали наши исследования, после сеансов лазерного воздействия, длительность которых составляла от 3 до 15 минут, уровень оксигенации (количество оксигемоглобина по сравнению с общим гемоглобином) в опухоли повышается от 15 до 50% по сравнению с исходными параметрами. Этот эффект сохраняется в течение 25–30 минут с последующим уменьшением. Следует отметить, что для каждого больного все эти параметры сугубо индивидуальны.

С учетом этих данных, нами разработана методика лучевой терапии с применением НИЛИ в качестве радиомодификатора, позволяющая проводить сеансы облучения в момент максимального подъема уровня оксигенации в опухоли после лазерного воздействия.

Лучевая терапия в сочетании с НИЛИ проведена 78 больным с местнораспространенными формами рака oro-фарингеальной зоны и кожи (у 62,3% — III ст., у 37,7% — IV ст., контрольная группа — 83 больных). СОД по схемам динамического фракционирования дозы составляла 60 — 69,8 Гр. Усиления местных лучевых реакций при воздействии НИЛИ не происходило. 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, развивался у 42,4% и 38,6% больных соответственно.

Использование НИЛИ способствовало повышению степени регрессии опухоли, как выраженной (более 90 %) — с 46,3 % до 61,4 %, так и значительной (не менее 50 %) — с 19,4 % до 22,9 %. При этом суммарный показатель значительной и выраженной регрессии достоверно повысился с $65,7 \pm 10,1$ % до $84,3 \pm 6,3$ % ($p < 0,001$).

За счет совместного применения ионизирующего и лазерного излучения трехлетняя выживаемость достоверно повысилась с $44,6 \pm 5,3$ % в контрольной группе до $60,3 \pm 5,5$ % ($p < 0,005$).

Третье направление нашего научного поиска связано с разработкой нового перспективного нетрадиционного подхода к повышению эффективности лучевого лечения больных с местнораспространенными опухолевыми процессами за счет использования радиохимиотерапии, то есть такого метода лечения, при котором роль радиомодификаторов играют препараты, обладающие еще и выраженными цитостатическими свойствами. Последнее обстоятельство представляется особенно существенным, так как при местнораспространенных опухолевых процессах весьма велика вероятность наличия микродиссеминатов, для подавления роста которых необходимо общее воздействие в виде химиотерапии.

С этой целью мы разработали и применили новую нетрадиционную схему фракционирования дозы — динамическое мультифракционирование (СДМФ) и новый вариант полирадиомодификации.

По радиобиологическим предпосылкам СДМФ способствует преодолению радиорезистентности опухолевых клеток, обусловленной их гипоксией, и повышению сохранности нормальных тканей. В первые 3 дня облучение осуществляли фракциями по 1,8 Гр 2 раза в день с интервалом 4-6 ч, а далее в течение 10 дней по 1,2 Гр 2 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 (104 ед ВДФ, что адекватно 64 Гр при классическом фракционировании).

При новом варианте полирадиомодификации в качестве радиосенсибилизаторов использовали два препарата: 5-фторурацил (5-ФУ) и платидиам (ПТ). Их выбор базировался на данных о наличии у 5-ФУ синхронизирующего эффекта, а также на выявлении у препаратов платины не только цитостатического, но еще и радиосенсибилизирующего действия, основанного на способности подавлять репарацию суб- и потенциальнолетальных повреждений.

Радиохимиотерапия проводилась по двум схемам, в одной группе применялась полирадиомодификация: 5-ФУ назначался до начала лучевой терапии, а при облучении первые 3 дня укрупненные фракции по 3,6 Гр сочетали с введением ПТ. В другой использовался только 5-ФУ до облучения.

В 1-й группе 5-ФУ назначался ежедневно в течение 5 дней в разовой дозе 500-750 мг, суммарно 2,5-3,75 г, после двухдневного перерыва начинали дистанционную гамма-терапию по СДМФ. Во 2-й группе также после двухдневного перерыва начинали лучевое лечение, но при этом первые 3 дня укрупненные фракции по 3,6 Гр сочетали с введением внутривенно 30 мг ПТ, суммарно 90 мг. Далее фракции по 2,4 Гр проводили в обычных условиях в обеих группах.

В настоящее время мы располагаем опытом лечения 511 больных с местно-распространенными формами плоскоклеточного рака оро-фарингеальной зоны. Радиохимиотерапия с использованием одного только 5-ФУ проведена 234 больным (1-я группа), а в условиях полирадиомодификации при совместном использовании 5-ФУ и ПТ — 277 (2-я группа). По основным клинико-морфологическим показателям обе группы между собой сопоставимы. Обе схемы больные переносили удовлетворительно.

Эффективность лечения оценивали по комплексу клинико-лабораторных критериев. Реакция нормальных тканей была в целом умеренно выраженной, присоединение к 5-ФУ ПТ 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 химио-лучевой терапии пока-

зывает, что суммарный показатель значительной регрессии ($>90\% + >50\%$) за счет полирадиомодификации повысился с $44,4 \pm 3,2\%$ до $63,3 \pm 5,0\%$ ($p < 0,002$). Эти данные свидетельствуют о том, что достоверно большему количеству больных 2-й группы в случае отсутствия 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 лечения: при совместном использовании 5-ФУ и ПТ показатель трёхлетней выживаемости оказался достоверно выше — $60 \pm 5,2\%$ против $47,1 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$).

Анализ трёхлетней выживаемости в зависимости от локализации опухоли 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 это различие не достоверно.

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

Следует отметить, что данная схема радиохимиотерапии была разработана в большей степени эмпирически. В настоящее время мы предприняли попытку оптимизации методик радиохимиотерапии, базируясь на динамике такого важного радиобиологического параметра, как показатель пролиферативной активности опухоли (ПА).

С этой целью нами совместно с лазерной лабораторией разработан новый неинвазивный способ флюоресцентного определения показателей (ПА) опухоли, основанный на регистрации вынужденной флюоресценции в области спектра 600–800 нм природных порфириновых соединений, концентрация которых, по многочисленным данным литературы, тесно коррелирует с активностью пролиферативных процессов в опухоли.

В наших исследованиях для регистрации выходящего из ткани опухоли излучения используется спектроанализатор “ЛЭСА-4М”. Конструктивно он представляет собой: гелий-неоновый лазер в качестве источника излучения; передающие оптические волокна, с помощью которых излучение доставляется к области исследования; оптические и электронные блоки регистрации и усиления сигнала; управляющий компьютер. Световод подводится к области исследования, и на экране монитора регистрируются спектры излучения от ткани.

В соответствии с задачами нашего исследования мы модифицировали схему радиохимиотерапии за счет введения в нее третьего радиомодификатора — гидреи, которую использовали одновременно с 5-ФУ в 1–5 дни в дозе 1000 мг. Выбор этого известного химиопрепарата в качестве радиомодификатора базировался на его свойствах ингибировать фермент рибонуклеотидредуктазу и подавлять активность полимераз, что, с одной стороны, приводит к синхронизации деления клеток и ингибированию их в G1-

фазе, а с другой — подавлению репарации потенциально-летальных лучевых повреждений.

Кроме того, гидрея обладает свойством биохимической модуляции действия ряда цитостатиков, повышая эффективность их действия. К их числу, в частности, относятся 5-ФУ и ПТ.

Апробация новой схемы радиохимиотерапии проведена у 41 больного плоскоклеточным раком языка, полости рта и ротоглотки III-IV ст. Предварительная клиническая оценка применения новой схемы радиохимиотерапии свидетельствует о хорошей ее переносимости, отсутствии усиления местных лучевых реакций и выраженном противоопухолевом эффекте.

До начала и в процессе лечения, у этой группы больных и в контрольных группах методом лазерной флюоресцентной диагностики в динамике изучались показатели ПА опухоли. Анализ результатов этих исследований позволяет сделать вывод о большей эффективности варианта полирадиомодификации с включением гидреи, поскольку при нем наблюдалось наибольшее падение показателей ПА к началу 2-го этапа лечения — до $0,15 \pm 0,2$ (при первых двух вариантах лечения — $0,41 \pm 0,5$ и $0,30 \pm 0,3$ соответственно).

Представленные результаты являются предварительными, наши исследования в этом направлении продолжаются.

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ОТДЕЛЕНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Г.В. Цодиков

Основным научным направлением отделения с момента его основания являлось изучение этиологии, патогенеза и лечения хронических болезней кишечника. Под руководством проф. А.Р. Златкиной сотрудники отделения впервые в истории МОНИКИ стали проводить эпидемиологический анализ воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) среди жителей Московской области, заниматься его изучением. Особенность этой патологии в том, что более чем 50% больных ВЗК требуют пожизненного лечения для поддержания ремиссии, предупреждения грозных осложнений. Разработана карта-опросник (И.В. Никулина) активного выявления пациентов с этой патологией. Работа продолжается по настоящее время.

Много внимания уделялось изучению пристеночного и мембранного пищеварения, что способствовало пониманию патофизиологии синдрома мальабсорбции, составлению и применению адекватных эффективных диет, энтерального питания, которые используются при ВЗК, чаще при болезни Крона, в хирургической практике, синдроме нарушенного всасывания. Итогом этих работ стали успешно защищенные под руководством А.Р. Златкиной докторские диссертации С.Е. Макиевской, А.А. Мисуатовой, К.В. Беззубик, П.Н. Любченко и кандидатские диссертации Т.С. Рыбаковой, В.С. Емельяновой, М.В. Сидельниковой. Материалы по изучению патофизиологических аспектов язвенного колита и болезни Крона, роли эпидемиологических и генетических факторов, определяющих патогенез заболева-