

**Е.А. Дунаева<sup>1</sup>, А.В. Бойко<sup>1</sup>, Л.В. Демидова<sup>1</sup>, Л.З. Вельшер<sup>2</sup>,  
Л.И. Коробкова<sup>2</sup>, А.Ю. Коробкова<sup>2</sup>, О.Б. Дубовецкая<sup>1</sup>, Т.А. Телеус<sup>1</sup>**

## **КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ**

**E.A. Dunaeva<sup>1</sup>, A.V. Boyko<sup>1</sup>, L.V. Demidova<sup>1</sup>, L.Z. Velher<sup>2</sup>, L.I. Korobkova<sup>2</sup>,  
A.U. Korobkova<sup>2</sup>, O.B. Dubovetskaya<sup>1</sup>, T.A. Teleous<sup>1</sup>**

## **Conservative Methods of Prevention and Treatment of Radiation Complications in Patients with Malignant Neoplasms of Female Genital Organs**

### СОДЕРЖАНИЕ

Лучевая терапия злокачественных опухолей гениталий даже с использованием современных возможностей радиотерапевтической аппаратуры и дозиметрического планирования приводит к развитию у 20–80 % пациенток лучевых изменений со стороны слизистой прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища.

К основным факторам, влияющим на возникновение и степень тяжести лучевых повреждений, относятся величина разовой и суммарной очаговой дозы, режим фракционирования дозы, способ облучения (дистанционный, внутриволостной, сочетанный), объем облучения (2-х, 4-х, 6-типовая методика при дистанционной ЛТ), сопутствующие заболевания смежных органов (ректосигмоидный отдел толстой кишки, мочевого пузыря, влагалища), радиомодификация (химиопрепараты, гипертермия), хирургические вмешательства на органах малого таза и исходное состояние организма.

При лечении местных лучевых повреждений используется, как правило, подход, включающий методы общего и местного воздействия. Среди консервативных методов лечения местных лучевых повреждений в последние десятилетия стали широко использоваться физические факторы воздействия, такие как низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ). Одним из перспективных направлений признается создание оптимальных комбинаций медикаментозных средств (в форме мазей, гелей, аэрозолей, суппозиториев и т.д.), оказывающих лечебное воздействие на раневую процесс.

Появление технологии направленной (адресной) доставки лекарств посредством гелей Колегель предполагает существенно повлиять на состояние тканей, входящих в зону облучения. Применение данных гидрогелевых материалов позволило отметить хорошую переносимость, высокую эффективность в профилактике лучевых реакций (по сравнению со стандартными методами).

**Ключевые слова:** женские половые органы, консервативное лечение, лучевые повреждения, лучевой ректит, лучевой цистит, лучевой эпителиит, обзоры

### CONTENTS

Radiation therapy of malignant tumors of the genitals, even with the use of modern equipment and radiotherapy capabilities, as well as, dosimetry planning leads to the development of pathological changes in the mucosa of the rectum, bladder and vagina in 20–80 % of patients.

The main factors influenced on the occurrence and severity of radiation damage are: the value of single and total focal dose, the dose fractionation regimen, method of irradiation (remote, intracavitary, combined), the number of exposures (2, 4, 6 patch reference technique for remote RT), co-morbidities of annexa (rectosigmoid colon, bladder, vagina), radiomodifications (chemotherapy, hyperthermia), surgery on the pelvic organs and the initial state of the organism.

In the treatment of local radiation damage generally used approach includes methods of general and local feedback. Among conservative methods of treatment of local radiation injuries physical impact factors, such as low-intensity laser radiation (LLLT) have recently become widely used. Creating optimal combinations of drugs (in the form of ointments, gels, sprays, suppositories, etc.) having a therapeutic effect on wound process are recognized as of promising. The advent of technology aimed (targeted) drug delivery using Kolegel gels suggests a significant impact on the state of tissues within the irradiation zone. Application of these hydrogel materials allowed marking good tolerance, high efficiency in the prevention of radiation reactions (as compared to standard procedures).

**Key words:** female sexual organs, conservative treatment, radiation complications, radiation rectitis, radiation cystitis, radiation mucositis, review

### **Введение**

Злокачественные новообразования женских половых органов – термин собирательный и включает в себя такие заболевания, как рак шейки (РШМ), тела матки (РТМ), влагалища, вульвы и рак яичников (РЯ). В структуре общей онкологической заболеваемости гинекологический рак составляет 18,3 %.

При этом удельный вес лучевого метода лечения при злокачественных опухолях женской половой сферы очень высок. Так, у больных РШМ лучевая терапия (ЛТ) в качестве самостоятельного метода лечения применяется в 75 %. Доля пациенток РТМ I–II стадии, получающих послеоперационное облучение, составляет 56,7 %. Раком вульвы преимущественно

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва. E-mail: onkoDEA@yandex.ru  
<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

<sup>1</sup> P.A. Herzen Research Oncological Institute, Moscow, Russia. E-mail: onkoDEA@yandex.ru  
<sup>2</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

страдают женщины пожилого возраста, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь и т.д.), что ограничивает возможность проведения хирургического вмешательства, и ЛТ становится единственным методом лечения. Несмотря на редкую встречаемость первичного рака влагалища (1–2 % случаев от всех злокачественных образований женских половых органов), основным методом лечения является ЛТ. Облучению подлежат все пациентки с вторичным (метастатическим) поражением влагалища [1–3]. ЛТ при раке яичников применяется редко, что позволило нам не анализировать данные литературы у этой категории пациенток.

Как известно, главной задачей лучевого лечения является подведение к опухоли или ложу опухоли и регионарным зонам высокой дозы ионизирующего излучения при минимальных повреждениях нормальных тканей, расположенных вблизи облучаемого очага [4]. Лучевая терапия злокачественных опухолей гениталий даже с использованием современных возможностей радиотерапевтической аппаратуры и дозиметрического планирования приводит к развитию у 20–80 % пациенток лучевых изменений со стороны слизистой прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища [5–11]. Широкий диапазон указанных показателей может быть обусловлен как использованием различных классификаций лучевых повреждений, так и не всегда точным употреблением терминов.

Что касается терминологии местных лучевых изменений, то в клинической практике используют понятия лучевые реакции и лучевые повреждения. Лучевыми реакциями принято называть изменения, которые самостоятельно проходят (в течение 2–4 нед), в то время как лучевые повреждения требуют специального, часто длительного лечения [12]. Повреждения, или осложнения, в свою очередь, подразделяются на ранние и поздние. В зарубежной литературе можно встретить термины «острые радиационные поражения», «острая токсичность», синонимы ранних лучевых повреждений. У поздних лучевых повреждений также есть синонимы: постлучевые осложнения, постлучевые повреждения, поздняя токсичность.

### **Классификации лучевых повреждений**

Местные лучевые повреждения классифицируют по:

- срокам их проявления;
- особенностям течения;
- степени распространенности и локализации;
- степени выраженности (характеру морфологических изменений) патологического процесса.

Ранние местные лучевые повреждения возникают во время проведения и по окончании курса ЛТ в течение 3 мес (100 сут), т.к. это, в большинстве случаев, крайний срок восстановления сублетально поврежденных клеток. Поздние лучевые повреждения оценивают спустя 3 мес после облучения и более поздние сроки [12].

По особенностям течения лучевые повреждения делят на острые и хронические.

Лучевые повреждения критических органов по степени их распространенности могут быть ограниченными (очаговыми) или диффузными. При использовании дистанционной ЛТ на область малого таза лучевая нагрузка приходится практически на весь объем прямой кишки и мочевого пузыря, что создает условия для диффузного поражения критического органа, в то время как контактная ЛТ вызывает локальные лучевые изменения в прямой кишке (чаще всего со стороны передней стенки) и мочевом пузыре (задней его стенки).

В зависимости от локализации поражения дистальных отделов толстой кишки выделяют проктиты (ректиты) и проктосигмоидиты.

По степени выраженности лучевых повреждений используется несколько классификаций. При этом следует отметить, что основным методом оценки степени тяжести патологических изменений является эндоскопический (ректороманоскопия, цистоскопия).

Классификация, разработанная М.С. Бардычевым, выделяет ранние и поздние местные лучевые повреждения с определением четырех степеней выраженности и нарастанием тяжести повреждения от I степени к IV. Данная классификация местных лучевых повреждений обеспечивает единообразие проявлений, порядок в учете и определении частоты лучевых повреждений (табл. 1) [12].

Для оценки степени тяжести поздних лучевых повреждений используется также четырехуровневая классификация, разработанная в клинике Центрального научно-исследовательского рентгено-радиологического института Минздрава РФ (ЦНИИРИ МЗ РФ). В соответствии с этой классификацией поздние лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря подразделяют на катаральные, эрозивно-десквамативные, язвенные и свищевые [13, 14].

В отношении поздних лучевых циститов можно встретить деление в зависимости от клинического течения заболевания (классификация О.Л. Тиктинского, 1984, 1997):

- неосложненные циститы (катаральный, атрофический, геморрагический, эрозивно-десквамативный);

Таблица 1

**Характеристика местных лучевых повреждений**

| Орган/ткань                        | Степень   |   |   |  |
|------------------------------------|---|---|---|--|
|                                    | I   | II  | III   | IV   |
| <b>Ранние лучевые повреждения</b>  |   |   |   |  |
| Прямая кишка                       | Гиперемия слизистой оболочки  | Катаральный ректит  | Эрозивно-десквамативный ректит  | Язвенный ректит, геморрагии  |
| Мочевая система                    | Учащенное мочеиспускание или ночное недержание мочи, дизурия, не требующая лечения                                      | Частое (каждый час) мочеиспускание, потребность в анальгетиках, катаральный цистит  | Выраженная дизурия, боли в тазе, гематурия, эрозивный цистит  | Профузная гематурия, изъязвление или некроз стенки мочевого пузыря   |
| Влагалище                          | Гиперемия слизистой оболочки  | Сухой эпителиит   | Влажный эпителиит   | Эрозивно-язвенный кольпит  |
| <b>Поздние лучевые повреждения</b> |   |   |   |  |
| Прямая кишка                       | Выделение небольшого количества слизи или крови, атрофия слизистой оболочки   | Значительные выделения слизи и крови, эрозивно-десквамативный ректит, атрофия слизистой оболочки с телеангиэктазиями                                    | Язвенный ректит, рубцово-склеротические изменения   | Ректовагинальные и ректовезикальные свищи  |
| Мочевая система                    | Слабая атрофия слизистой оболочки, отдельные телеангиэктазии, мочевыводящая функция не нарушена, катаральное воспаление | Выраженная атрофия с генерализованными телеангиэктазиями, периодическая макроскопическая гематурия, умеренное нарушение мочевыделительной функции почек | Инкрустированный цистит, снижение емкости мочевого пузыря, выраженные нарушения мочевыделительной функции почек | Сморщенный мочевой пузырь (емкость 100мл), пиело- и уретероэктазии, везикоректальные и везиковагинальные свищи |
| Влагалище                          | Атрофия слизистой оболочки  | Умеренная индурация и телеангиэктазии   | Выраженная индурация и телеангиэктазии  | Язвенный кольпит, свищи  |

— осложненные циститы (профузным кровотечением, некрозом, свищами мочевого пузыря).

О.Л. Тиктинским предложена классификация, в основу которой положено подразделение циститов по этиологии и патогенезу, степени распространенности воспалительного процесса, течению и по характеру морфологических изменений [15]. Для удобства восприятия эта классификация представлена в виде табл. 2, где наглядно показано место лучевого цистита и основные параметры оценки поражения мочевого пузыря (<http://www.medical-enc.ru/>).

В зарубежных клиниках разработаны и применяются на практике несколько классификаций лучевых поражений, имеющие свои достоинства и недостатки.

Так, франко-итальянская шкала (French-Italian glossary) в свое время была создана специально для гинекологического рака. Ее недостатком явились отсутствие деления лучевых повреждений на ранние и поздние, а также перегруженность множеством параметров для оценки одного органа. Поэтому анализ мог провести лишь опытный радиолог-гинеколог [16].

Наиболее адекватной и принятой в большинстве центров мира оказалась классификация, разработанная Радиотерапевтической онкологической группой совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORTC) [17]. Эта система построена с учетом различий клинических проявлений ранних и поздних лучевых повреждений. Границей между ними является срок 100 сут (3 мес).

Таблица 2

**Классификация циститов**

| По этиологии и патогенезу  | По степени распространения | По течению  | По морфологическим изменениям  |
|--|----------------------------|-------------|--|
| I. Первичные<br>1. Инфекционные<br>а) микробные<br>б) трихомонадные<br>2. Химические<br>3. Лучевые   | Диффузные                  | Острые      | Катаральные<br>Геморрагические<br>Язвенные и фибринозно-язвенные<br>Гангренозные           |
|  | Шеечные                    |             |  |
|  | Тригониты                  | Хронические | Катаральные<br>Язвенные и фибринозно-язвенные<br>Кистозные<br>Полипозные<br>Инкрустирующие |
| II. Вторичные (всегда инфекционные)<br>1. У больных с повреждением спинного мозга<br>2. При нарушении проходимости уретры<br>3. Калькулезные<br>4. При новообразованиях пузыря и т. д. | Диффузные                  | Острые      | Катаральные<br>Язвенные и фибринозно-язвенные<br>Гангренозные                              |
|  | Локализованные             | Хронические | Катаральные<br>Язвенные и фибринозно-язвенные<br>Псевдополипозные                          |

Таблица 3

**Острые радиационные повреждения (RTOG)**

| Орган/<br>ткань                                       | Степень       |  |   |   |   |
|---|---------------|--|---|---|---|
|   | [0]           | [1]  | [2]   | [3]   | [4]   |
| Нижние отделы желудочно-кишечного тракта, включая таз | Нет изменений | Возросшая частота или изменения в качестве кишечных отпавлений, не требующие назначения медикаментов/ ректальный дискомфорт, не требующий анальгетиков | Диарея, требующая назначения парасимпатолитиков (например, лотомил)/ слизистые выделения, не требующие санитарных прокладок/ ректальные или абдоминальные боли, требующие назначения анальгетиков | Диарея, требующая парентеральной поддержки/ выраженные слизистые или кровянистые выделения, требующие санитарных прокладок/ абдоминальное вздутие (при обзорной рентгенографии вздутие кишечных петель) | Острая или подострая непроходимость, свищ или перфорация; желудочно-кишечное кровотечение, требующее трансфузии; абдоминальные боли или тенезмы, требующие декомпрессии или отведения кишки |
| Мочеполовая система                                   |               | Учащенное мочеиспускание или никтурия в два раза более, чем исходная/ упорная дизурия, не требующая лекарственной терапии                              | Мочеиспускание или никтурия не чаще 1 раза в час. Упорная дизурия, спазмы мочевого пузыря, требующие назначения локальных анестетиков (например, пиридиум)  | Частота мочеиспускания и никтурия ежечасно или чаще/ дизурия, боли в тазу или спазмы мочевого пузыря, требующие регулярного, часто назначения наркотиков/ макрогематурия с отхождением сгустков или без | Гематурия, требующая трансфузий/ острая обструкция мочевого пузыря, не связанная с отхождением сгустков, изъязвление или некроз   |
| Слизистая влагалища/ шейки матки                      |               | Эритема или слабая боль, не требует обезболивания  | Островковый эпителиит, умеренная боль, требует обезболивания  | Сливной пленчатый эпителиит, сильная боль, требует наркотического обезболивания   | Изъязвление, геморрагии, некроз   |

Симптомы оцениваются по степени тяжести: острые радиационные повреждения – по пятибалльной шкале (от 0 до 4), поздние лучевые повреждения – по шестibalльной шкале (от 0 до 5). В последнем случае символу «0» соответствует отсутствие изменений, а «5» – смерть больной в результате лучевого повреждения (табл. 3, 4).

Предложенная модификация системы RTOG/EORTC – шкала LENT-SOMA, довольно быстро вошла в практику радиологических клиник Европы. (LENT = Late Effects Normal Tissues, SOMA = Subjective, Objective, Management and Analytic) [18]. Она детально описывает клинические симптомы со

стороны критических органов и тканей, входящих в зону облучения. Однако рассматриваемые осложнения касаются только поздних лучевых повреждений.

**Этиопатогенез и клиническая картина**

Деление на ранние и поздние местные лучевые изменения связано с их различными патогенетическим механизмом и методами лечения.

Появление ранних лучевых повреждений связывают с функциональными нарушениями кровообращения, радиационной гибелью клеток и снижением процессов репарации в окружающих опухоль здоровых тканях. Ранние повреждения в малой степени

Таблица 4

**Шкала оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC**

| Орган/<br>ткань       | Степень       |   |   |   |   |  |
|-----------------------|---------------|---|---|---|---|--|
|                       | 0             | 1   | 2   | 3   | 4   | 5  |
| Тонкая/ толстая кишка | Нет изменений | Небольшая диарея; легкие спазмы, стул 5 раз в день, небольшие ректальные выделения или кровотечение | Умеренная диарея и спастические боли; стул более 5 раз в день; избыточная ректальная слизь или периодическое кровотечение | Непроходимость или кровотечение, требующие хирургического вмешательства   | Некроз/ перфорация, свищ  | Смерть, прямо связанная с поздними радиационными эффектами |
| Мочевой пузырь        | Нет изменений | Легкая атрофия эпителия; легкая телеангиоэктазия (микрогематурия)                                   | Умеренно учащенное мочеиспускание, тотальная телеангиоэктазия, переходящая макрогематурия                                 | Выраженная частота мочеиспускания и дизурия, выраженная тотальная телеангиоэктазия (часто с петехиями); частая гематурия; уменьшение емкости мочевого пузыря (< 150 мл) | Некроз/сокращенный мочевой пузырь (емкость 100 мл), выраженный геморрагический цистит | Смерть прямо связанная с поздними радиационными эффектами  |
| Слизистые оболочки    | Нет изменений | Нет изменений, сухость  | Умеренная атрофия, телеангиоэктазия; мало слизи   | Значительная атрофия с полной сухостью  | Изъязвление   | Смерть, прямо связанная с поздними радиационными эффектами |



зависят от величины дозы за фракцию, в рамках линейно-квадратичной модели имеют значение отношения  $\alpha/\beta$  более 10 Гр, при этом укорочение общего времени курса облучения ведет к возрастанию их частоты и степени тяжести. Появление ранних повреждений не всегда свидетельствует о возникновении со временем поздних лучевых повреждений. Прямую связь между клиническим проявлением ранних и развитием поздних лучевых повреждений удается установить лишь у 30–50 % больных. Однако если прямая корреляция между ранними и поздними лучевыми повреждениями отсутствует, то прямая патогенетическая связь между ними, несомненно, существует. Возможно, что ранние лучевые изменения носили скрытый (субклинический) характер.

При развитии поздних лучевых повреждений выявляются морфологические изменения кровеносных и лимфатических сосудов. Постепенно эти изменения приводят к облитерации и тромбозу сосудов, склеротическим и другим изменениям, в том числе истощением запаса стволовых клеток в здоровых тканях. Следует учесть также, что облучение изменяет свойства межклеточного вещества (Курпешев О.К., 1984). Появление поздних лучевых повреждений зависит от дозы за фракцию, характеризуется значением отношения  $\alpha/\beta$  от 1 до 5 Гр и не имеет связи с длительностью курса облучения [12, 19].

К основным факторам, влияющим на возникновение и степень тяжести лучевых повреждений, относятся величина разовой и суммарной очаговой дозы, режим фракционирования дозы, способ облучения (дистанционный, внутрисполостной, сочетанный), объем облучения (2-х, 4-х, 6-типольная методика при дистанционной ЛТ), сопутствующие заболевания смежных органов (ректосигмоидный отдел толстой кишки, мочевого пузыря, влагалища), радиомодификация (химиопрепараты, гипертермия), хирургические вмешательства на органах малого таза и исходное состояние организма. Возможными причинами развития лучевых осложнений могут быть повышенная индивидуальная радиочувствительность и использование необходимых туморцидных доз, зачастую превышающих уровень толерантности окружающих опухоль тканей и органов [4, 8, 19–23].

В связи с этим важно знать значения минимально и максимально толерантных доз для органов и тканей, попадающих в зону радиационного воздействия во время ЛТ. Минимальная толерантная доза – это доза ионизирующего излучения, при подведении которой возможно возникновение не более 5 % тяжелых осложнений в течение 5 лет после лечения. Максимальная толерантная доза – это доза, при получении которой регистрируется 50 % тяжелых осложнений в течение 5 лет после лечения (рекоменда-

ции МКРЗ). Толерантные дозы гамма-излучения при мелком фракционировании (по 2 Гр 5 раз в неделю) для прямой кишки составляют 50–60 Гр, мочевого пузыря и влагалища – 60 Гр (Павлов А.С., 1980). Присоединение брахитерапии к дистанционному облучению при проведении сочетанной ЛТ злокачественных новообразований гениталий резко повысило риск развития лучевых ректитов и циститов за счет близкого расположения источника излучения к прямой кишке и мочевому пузырю. В связи с чем принципиально важным фактором при дозиметрическом планировании гинекологического рака явилась не общая доза, которая приходится на критический орган в целом, а объем органа, получающий максимальную дозовую нагрузку. Согласно рекомендациям GEC-ESTRO, при сочетанной ЛТ РШМ суммарная очаговая доза в прямой и сигмовидной кишке объемом 2 см<sup>3</sup> не должна превышать 70–75 Гр, а в мочевом пузыре – 70–90 Гр. Важным параметром для оценки риска возникновения лучевых повреждений в критических органах выделяется объем в 1 см<sup>3</sup> и 0,1 см<sup>3</sup> [24].

К неблагоприятным факторам, снижающим толерантность здоровых тканей к лучевому воздействию на 20–30 %, относятся:

1. Физико-химические факторы: перегревание, переохлаждение в период облучения, повреждение тканей при оперативных вмешательствах, химиотерапия.

2. Биологические факторы: сопутствующие заболевания (повышенная радиочувствительность организма отмечается при заболеваниях почек, сахарном диабете, ожирении, кожных заболеваниях, хронических воспалительных заболеваниях, аллергии); возраст (молодой, старческий) [25].

Клиническая картина местных лучевых повреждений зависит от степени выраженности патологического процесса.

Основными симптомами лучевых ректитов являются боли в прямой кишке, которые сопровождаются неприятными тягостными тенезмами, патологические выделения из прямой кишки различного характера (слизь, кровянистые выделения и т.д.), расстройство функции кишечника (частый и жидкий стул или задержка стула). Частота развития лучевых ректитов варьирует и зависит от выбора критериев оценки лучевых повреждений. Некоторые авторы учитывают только тяжелые (язвенные и фистульные) лучевые повреждения, частота которых колеблется от 0,4 до 11 %. Другие исследователи учитывают все лучевые реакции, включая катаральные, и регистрируют их с частотой от 14 до 63 % [11, 14, 26, 27].

Клиническая картина лучевых циститов, как правило, представлена болями над лоном, жжением и режаниями при мочеиспускании, слабостью. Больные

жалуются на частое (15–20 раз в сут) и болезненное мочеиспускание. С мочой отходят обрывки тканей, представляющие собой отторгшиеся некротические массы. Почти всегда в моче присутствуют лейкоциты, белок, эритроциты [6]. Число больных с лучевыми реакциями со стороны мочевого пузыря составляет 8–78 %, при этом у 2–5 % отмечаются тяжелые осложнения [8–10, 28–30].

Клинические проявления лучевых изменений со стороны слизистой влагалища, шейки матки могут сопровождаться неприятными, порой мучительными симптомами: отеком наружных половых органов и влагалища, гиперемией, болями, ощущением жжения, увеличением количества патологического отделяемого, на фоне которого впоследствии могут возникнуть длительно незаживающие мокнущие язвы, а это может повлечь за собой нежелательный перерыв в лечении, вынужденное снижение оптимальной очаговой дозы, а нередко и полное прекращение лучевого лечения [12, 20].

Частота возникновения лучевых реакций и осложнений со стороны слизистой оболочки влагалища и шейки матки при лучевом лечении онкогинекологических больных, по данным разных авторов, варьирует от 4,6–52 % [5, 31, 32]. Снизить частоту и тяжесть лучевых реакций со стороны нормальных тканей, обеспечив тем самым возможность лучевого лечения без перерывов, — один из способов повышения результативности лечения.

О влиянии перерыва на безрецидивную выживаемость сообщили R.Suwinski и соавт. Ими был проведен анализ данных для 868 пациентов, которым проводилась ЛТ. Перерывы до 6 сут не влияли на безрецидивную выживаемость, более длинные перерывы снижали частоту безрецидивной выживаемости на 1–2 % за день перерыва в ЛТ, что существенно ухудшало результаты лечения, а, следовательно, и показатели общей и безрецидивной выживаемости [33].

### **Профилактика и лечение**

Вопросам профилактики и лечения лучевых изменений уделяется недостаточно внимания не только в нашей стране, но и за рубежом [34]. Работ, где проводились научные исследования по профилактике и лечению лучевых повреждений, встречается значительно меньше, чем научных трудов по усилению воздействия на опухоль.

Профилактика лучевых повреждений включает рациональный выбор вида энергии излучения, учет особенностей распределения энергии в облучаемом объеме [19].

Использование ротационного способа подведения дозы при наружном облучении позволяет снизить лучевую нагрузку на нормальные ткани и органы

малого таза по сравнению со статическим. Благодаря внедрению в практику новых методик лучевой терапии: 3D планирование, IMRT (лучевая терапия с модулированной интенсивностью), IGRT (лучевая терапия под визуальным контролем), удается достичь конформного облучения, и тем самым уменьшить частоту лучевых осложнений [35, 36].

Другим путем уменьшения воздействия ионизирующего излучения на критические органы является использование нетрадиционных режимов фракционирования дозы, в частности ежедневного мультифракционирования, когда разовая очаговая доза (РОД) — 1–1,25 Гр подводится дважды в день, с интервалом 4–5 ч, 5 раз в неделю. Дневная доза составляет 2–2,5 Гр. Обоснованием идеи мультифракционирования были радиобиологические и клинические разработки, согласно которым выявлены различия в полноте и сроках репарации сублетальных повреждений нормальных и опухолевых клеток. То есть при подведении разовой очаговой дозы за фракцию в пределах 2 Гр нормальные ткани за 4–5 ч могут полностью восстановить большую часть сублетальных повреждений, а опухолевая ткань — не может. Поэтому следующая разовая очаговая доза, подведенная через 4–5 ч, усиливает повреждение опухолевой ткани, в то время как нормальные ткани за этот промежуток времени успевают полностью восстановиться. Такой режим обеспечивает щажение здоровых тканей и, соответственно, снижение лучевых реакций в процессе лечения [37].

Применение метода химиолучевого лечения, повышающего противоопухолевый эффект, обусловлено усилением токсических реакций, возникающих в связи с нарушением системы детоксикации, усилением иммунодепрессивного состояния организма под действием лучевой и лекарственной терапии. На этом основании оправдана коррекция развившихся нарушений с помощью антиоксидантных препаратов и иммуномодуляторов, которая улучшает переносимость специального лечения [38, 39].

В МНИОИ им. П.А. Герцена на основании проведенных клинических исследований разработаны схемы превентивной и реабилитационной корригирующей терапии с использованием витаминного антиоксидантного комплекса, препаратов лапрот и имунофан, что позволило улучшить переносимость химиолучевого лечения у больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями III–IV стадии, а также сократить сроки купирования лучевых реакций в зоне облучения. В частности, с целью коррекции и профилактики развития нарушений в лимфоцитарном звене иммунитета и системе антиоксидантной защиты при проведении химиолучевого лечения у больных местно-распространенными зло-

качественными новообразованиями использовался препарат имунофан, оказывающий модулирующее и протекторное действие на иммунную систему организма. В результате у больных РШМ III стадии отмечено уменьшение степени выраженности лучевых реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря. Снижается количество острых лучевых реакций на слизистой шейки матки – островковый эпителиит в 2 раза, сливной эпителиит в 3 раза, а некротический эпителиит не возник ни у одной больной.

Влияние имунофана на процесс реабилитации больных после завершения химиолучевого лечения сводилось к субъективному улучшению состояния, повышению физической активности, нормализации функции желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря. Стихание местных лучевых реакций (эпителиита) после введения имунофана наступает в более короткие сроки – через 1,5–3 мес по сравнению с контрольной группой (3–6 мес). Это подтверждается лабораторными данными: наблюдаются ослабление интенсивности перекисного окисления липидов и нормализация коэффициента окислительно-антиокислительного баланса ( $K_{\text{аос}} = 1,0 \pm 0,23$ , при норме  $1,3 \pm 0,5$ ) [39, 40].

В ЦНИИРИ МЗ РФ была разработана система мероприятий по активной профилактике поздних лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря. Она включает в себя:

- коррекцию общесоматического статуса больных;
- общеукрепляющую терапию, направленную на активизацию иммунозащитных систем организма;
- симптоматическую терапию сопутствующих заболеваний;
- нормализацию функций желудочно-кишечного тракта;
- диагностику и лечение воспалительных процессов урогенитальных органов;
- лечебную физкультуру;
- психотерапию, социальную адаптацию;
- местное применение (внутрипузырное и/или интра ректальное) лечебных препаратов (дibuнол, смеси витаминов, гидрокортизон, антибиотики, анальгетики, диметилсульфоксид и пр.).

В период с 1979 по 1996 г. среди 169 больных РШМ, подвергавшихся ЛТ в клинике ЦНИИРИ МЗ РФ, были выделены группы пациенток с высоким риском возникновения поздних лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря. С момента завершения ЛТ им проводились курсы активной профилактики общей продолжительностью 2 года. В результате частота и степень тяжести лучевых повреждений существенно снизились: поздние лучевые ректиты зарегистрированы у 7 из 52 (13,5 %) больных,

то есть частота их возникновения в 2,5 раза ниже, чем у женщин, не получавших активную профилактику лучевых поражений после ЛТ; поздние лучевые повреждения мочевого пузыря возникли у 6 из 25 (24 %) пациенток, в отличие от 40 % в группе пациенток, не получавших активную профилактику [41].

При лечении местных лучевых повреждений используется, как правило, подход, включающий методы общего и местного воздействия. Лечение местных лучевых повреждений опирается на знание патогенеза (механизмов развития) данных осложнений, в основе которых лежит нарушение микроциркуляции, подавление репаративных процессов и, в последующем, присоединение инфекции поврежденных тканей и усугубление негативных процессов заживления поврежденных тканей. В связи с этим лечебные мероприятия носят комплексный характер и включают вещества, воздействие которых направлено на улучшение тканевой микроциркуляции, повышение репаративных процессов и подавление инфекционного процесса [42].

Многие авторы подчеркивают, что выбор медикаментозных средств должен проводиться с учетом выраженности клинико-морфологических проявлений. В фазу гидратации, которая характеризуется выраженным воспалением, применяют антисептики, антибиотики местно, а при наличии некроза – ферменты, вызывающие лизис нежизнеспособных тканей (трипсин, химотрипсин, стрептокиназа). В фазе дегидратации основной задачей становится восстановление слизистой с помощью жировых аппликаций [43, 44].

Местное лечение ранних и поздних лучевых ректитов, в первую очередь, направлено на устранение воспалительного процесса и стимуляцию репаративных процессов.

Местное применение глюкокортикостероидов (преднизолон) и нестероидных противовоспалительных средств (препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК)) составляют базисное лечение лучевых ректитов, т.к. считаются самыми эффективными средствами при тяжелых и среднетяжелых формах поражений. Основным механизмом действия глюкокортикостероидов – ингибирование высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов, блокирование пролиферации Т-хелперов, снижение количества циркулирующих моноцитов, что приводит к уменьшению количества тканевых макрофагов.

В качестве поддерживающей терапии после гормонального лечения или вместо него, что нередко бывает предпочтительным, применяют препараты 5-АСК. Они обладают местным противовоспалительным действием, обусловленным ингибированием циклооксигеназы и синтезом простагландинов и лейкотриенов, замедляют миграцию, дегрануляцию, фа-

гоцитоз нейтрофилов, а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами, оказывают антиоксидантное действие (за счет способности связываться со свободными кислородными радикалами и разрушать их).

В настоящее время используются три вида ректальных форм месалазина (препарат 5-АСК): свечи, клизмы и ректальная пена. Конкретнее:

– суппозитории ректальные салофалька (250 и 500 мг). Лечебная доза 1,5–2 г/сут, поддерживающая – 0,5–1 г/сут;

– суспензия ректальная салофалька в микроклизмах по 4,0 г 1 раз вечером (поддерживающая доза – 2,0 г);

– салофальк в форме пены (аэрозоля) обеспечивает оптимальный контакт действующего вещества с поверхностью слизистой оболочки. Одно впрыскивание пены (аэрозоля) салофалька содержит 1 г месалазина в 30 мл пены. Лечебная доза – 2 г/сут (2 впрыскивания), поддерживающая – 1 г/сут.

Выбор лекарственной формы определяется распространенностью пораженного отдела: при ректите достаточно применение свечей, при проктосигмоидите необходимо выбирать микроклизмы или пену салофалька [45–47].

Другим базовым компонентом местного лечения лучевых повреждений является препарат димексид (диметилсульфоксид, или ДМСО), применяемый в виде раствора 5–10 % или мази 10 %. Димексид можно назвать уникальным средством с широким спектром действия:

- противовоспалительным; по противовоспалительной активности он сопоставим с нестероидными противовоспалительными средствами; ДМСО оказывает антиэкссудативный эффект, тормозит активность протеаз, синтез простагландинов, в то же время повышает секрецию кортизола, укрепляет мембраны лизосом, уменьшает клеточную инфильтрацию, тормозит синтез коллагена в очаге воспаления, способствует рассасыванию воспалительных инфильтратов, грубых рубцов, играя роль «химического санитара» в зоне воспаления, биохимического чистильщика;
- стимулирующим; димексид активизирует репаративные процессы в тканях, пролиферативные процессы в очаге воспаления;
- анальгезирующим; ДМСО – анестетик продолжительного действия с выраженным местным обезболивающим эффектом; избирательно блокирует нервные волокна, проводящие болевой импульс;
- транспортным и депонирующим; димексид способен проводить (транспортировать) растворенные в нем вещества через кожу и слизистые оболочки без их повреждения, способствует длительному депонированию лекарств в тканях.

В отделении лечения лучевых повреждений МРНЦ на протяжении 25–30 лет в схему лечения местных лучевых повреждений входит димексид. Это базовое лечение, назначаемое с учетом конкретных особенностей каждого больного, может дополняться назначением других антисептиков (диоксидин, хлоргексидин и др.), протеолитических ферментов, средств, стимулирующих репаративные процессы (куриозин, витаминизированные масла и др.) [42].

В частности, при лечении лучевого ректита С.М. Бардычев и соавт. считают, что наилучшего результата можно ожидать от последовательного применения ряда медикаментозных средств: в течение первой недели назначают очистительные клизмы теплым раствором отвара ромашки, в последующие 2–3 нед утром и вечером в прямую кишку вводят 50–75 мл раствора ДМСО 5 % в сочетании с преднизолоном 30 мг. Далее в течение 2–3 нед назначают микроклизмы с эмульсией синтозона, метилурациловой мазью 10 %, маслом шиповника, облепихи. При значительном количестве крови в кале эту схему дополняют применением раствора перекиси водорода 0,5 % или раствора аминокaproновой кислоты 5 % в чередовании с отваром ромашки в первую неделю лечения. Больным с выраженными болями назначают свечи с новокаином, анестезином [28].

Лечение лучевых циститов представляет собой довольно трудную задачу, поскольку зачастую носит только симптоматический характер, сопровождаясь частыми рецидивами, что неизбежно приводит к различным осложнениям с исходом в сморщивание мочевого пузыря. Связано это с тем, что лучевые циститы имеют целый ряд особенностей. В первую очередь, следует помнить, что в отличие от банального бактериального цистита, где поражается только слизистая мочевого пузыря, лучевые повреждения распространяются на всю глубину стенки. Второй, и на наш взгляд, главной особенностью лучевого цистита, является обширное поражение собственных сосудов мочевого пузыря, что бывает редко при бактериальном цистите. Третьей особенностью является потеря эластичности всех тканей, что приводит к резкому нарушению функции органа. Кроме того, проведение ЛТ может осложниться развитием радиационно-индуцированного фиброза, выраженность которого прямо пропорциональна величине суммарной поглощенной дозы и зависит также от режима фракционирования [6, 44].

С учетом вышеуказанных морфологических особенностей лучевого цистита, в качестве его лечения и профилактики Н.А. Чуйкина и Г.Г. Матякин применяли такой метаболический препарат, как актовегин. Известно, что он положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление



кислорода (что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактата), обладая, таким образом, антигипоксическим действием, а также увеличивает концентрации АТФ, АДФ, фосфокреатина, и аминокислот — глутамата, аспартата и ГАМК. Авторы использовали раствор актовегина 20 % в больших дозах (по 10 мл в/в 2 раза в день). Проводилась следующая терапия: в течение 10–14 дней внутривенное введение, затем пероральный прием драже по 2 шт. 3 раза в день и присоединение местных обработок. Уже на первый, максимум на третий день полностью стихали субъективные ощущения, исчезали дизурические явления [48].

Лечение лучевых циститов в связи с наступившими трофическими расстройствами (при атрофическом цистите) требует присоединения вазоактивной терапии, направленной на улучшение микроциркуляции стенки мочевого пузыря. С этой целью применяют трентал, троксевазин, реополиглюкин длительными курсами.

Под местным лечением подразумевают введение лекарственных препаратов в полость мочевого пузыря (инстилляций). Для этого используют ранее упомянутый раствор ДМСО 10–15 %, раствор колларгола, синтазоновую эмульсию, облепиховое масло и различные лечебные коктейли. В большинстве случаев местного лечения бывает достаточно для купирования дизурических явлений.

При лучевых повреждениях инфицирование пузыря происходит относительно легко, т.к. некротизированные ткани в облученном органе являются достаточно хорошей средой для развития разнообразной бактериальной флоры. В связи с этим борьба с инфекцией представляет определенную сложность и требует больших усилий. Поэтому одним из неперемных условий, обеспечивающих достижение необходимого эффекта, является систематическое и продолжительное применение антибактериальных препаратов.

Бардычев М.С. и соавт. впервые использовали в виде инстилляций иммуномодулятор гепон фирмы «Иммафарма» с выраженным противомикробным действием. Действие препарата направлено на снижение местного воспалительного процесса и повышение иммунореактивности. При лечении лучевых циститов гепон применяли в виде инстилляций 0,04 % раствора (содержимое флакона гепона 0,002 г перед применением растворяли в 5 мл стерильного физиологического раствора). Первые 10–12 сут орошение производилось дважды в день, в дальнейшем — 1 раз в день. Терапевтическая эффективность гепона оценивалась как по характеру клинического течения (уменьшение дизурических симптомов, гематурии), так и объективным критериям (динамика цистоско-

пической картины, ультразвуковая характеристика поврежденных стенок мочевого пузыря). Гепон оказался эффективен как при ранних лучевых циститах, так и в случае его поздних проявлений. Уже в течение первых дней лечения препаратом отчетливо проявлялись его противовоспалительное действие, уменьшилась отечность и гиперемия тканей, частично купировался болевой синдром. Использование гепона позволило достоверно сократить сроки выздоровления при катаральном цистите с 28 до 18 дней, при язвенно-некротическом цистите — с 36 до 23 дней. Таким образом, применение иммуномодулятора гепон значительно повышает эффективность лечения как ранних, так и поздних лучевых циститов [49].

В случае развития эрозивно-язвенного цистита на фоне перорального приема актовегина (по 2 драже 3 раза в день) рекомендуется производить инстилляцию раствора актовегина 20 % по 20 мл в мочевой пузырь. Количество инстилляций 6–8 [15].

Одним из патогенетических подходов в лечении язвенно-некротического цистита является местное применение протеолитических ферментов. Используют такие препараты, как трипсин, химотрипсин и профезим. Положительный эффект при воспалительных процессах обусловлен их противоотечным, фибринолитическим и некротическим действием. Для улучшения результатов местного лечения лучевых циститов был использован иммобилизованный трипсин на порошкообразной целлюлозной матрице (дальцекс-трипси́п). Ранее проведенными исследованиями установлено выраженное противовоспалительное и бактериостатическое действие данного препарата. Преимуществом дальцекс-трипсина по сравнению с нативным трипсином и другими протеолитическими ферментами является способность к адгезии на слизистой оболочке без потери своей активности в течение длительного времени, тогда как нативный препарат в полости мочевого пузыря распадается в течение 1–2 мин [50].

З.С. Каргаева в своей работе [51] применила иммобилизованный трипсин для профилактики и лечения лучевых реакций и осложнений у онкогинекологических больных. Использовались три лекарственных формы дальцекс-трипсина:

- суспензия (30 мл раствора фурацилина + 0,05 г трипсина);
- мазь (в качестве основы гидрофильная мазь левомеколь 100 мл + 0,15 г дальцекс — трипсина);
- ректальные суппозитории на основе масла какао.

Лечение осложнений у больных было комплексным. Проводилось специальное местное лечение, а также симптоматическая и общеукрепляющая терапия. В результате проведенного исследования было

доказано, что использование различных препаратов иммобилизованного трипсина в профилактических целях на 20–40 % снижает риск развития ранних и поздних лучевых реакций и повреждений не только со стороны слизистой оболочки мочевого пузыря, но и прямой кишки и влагалища у пациенток, подвергшихся сочетанному лучевому лечению по поводу злокачественных новообразований женских половых органов. В случае возникновения лучевых реакций отмечена их меньшая выраженность и длительность течения. Сделан вывод, что применение препаратов иммобилизованного трипсина в качестве местного терапевтического средства при уже развившихся лучевых повреждениях способствует ускорению процессов очищения и регенерации пораженных тканей, что приводит к купированию лучевых реакций к 7–9 сут лечения, а при традиционных методах лечения – к 15–18 сут [51].

В исследовании [52] проанализированы результаты лечения 139 больных с поздними лучевыми повреждениями мочевого пузыря (осложненными и неосложненными циститами). Больные были разделены на три группы. Первую группу составили 49 пациентов (17 с неосложненными циститами и 32 – с осложненными), которые получали традиционное местное лечение: димексид, колларгол, синтозоновая эмульсия и облепиховое масло. Во вторую группу вошли 52 больных (26 с неосложненными циститами и 26 – с осложненными), у которых для местного лечения использовался препарат уро-гиал. В местной терапии третьей группы – 38 пациентов (13 с неосложненными циститами и 25 – с осложненными) – применялась супероксиддисмутаза (препарат рексод). Кроме того, всем пациентам была назначена антибактериальная, антикоагулянтная, вазоактивная, симптоматическая и иммунная терапия.

Следует отметить, что используемые препараты (димексид, уро-гиал и рексод) имеют разную направленность действия. Препарат уро-гиал на основе гиалуриновой кислоты является вязкоэластичным протектором межклеточного вещества уротелия мочевого пузыря и уретры, позволяет создать вязкоэластичную пленку на слизистой, тем самым защищая ее от агрессивного воздействия мочи и препятствуя адгезии микробов к поврежденной поверхности.

Препарат супероксиддисмутазы рексод прямо инактивирует свободные радикалы, блокирует реакцию перекисных радикалов с арахидоновой кислотой, ослабляет активное действие лейкотриена В<sub>4</sub>, ингибирует хемотаксис лейкоцитов, значительно уменьшает синтез коллагена фибробластами (способствует регрессии радиационно-индуцированного фиброза).

На основании полученных результатов (субъективных жалоб и объективных методов исследования – цистоскопии, УЗИ) были даны практические рекомендации. При выраженном фиброзе стенки мочевого пузыря предпочтение следует отдавать применению инстилляций раствора димексида. При выраженном воспалительном процессе, сопровождающемся поверхностным нарушением слизистой мочевого пузыря, а также атрофией слизистой, наиболее эффективным оказалось применение уро-гиала. У больных с гематурией и глубокими нарушениями целостности слизистой мочевого пузыря (язвенно-некротический цистит) наиболее высокие результаты продемонстрировало применение супероксиддисмутаза. Таким образом, выбор метода лечения осложненных и неосложненных лучевых циститов должен быть дифференцированным и основываться на данных субъективных жалоб и объективных методов исследования [52].

Следует отметить, что недостатком внутривезикулярных введений, в отличие от микроклизм в прямую кишку, является многократная катетеризация мочевого пузыря, что сопряжено с дополнительным травмированием и инфицированием слизистой уретры и мочевого пузыря. Указанное может усугубить течение лучевого цистита.

Одним из важных моментов реабилитации больных с лучевыми циститами является борьба с болью. В.П. Задерин и М.Ф. Поляничко для лечения лучевых циститов предложили использовать превезикальное, трансвагинальное, пресакральное введение лекарственных препаратов. С этой целью к мочевому пузырю подводился лекарственный «коктейль», состоящий из 250 мл раствора новокаина 0,25 %, метилурацила 1,5 г, витамина В<sub>12</sub> 1000 мкг, гидрокортизона 125 мг и 500000 ЕД мономицина [53].

При лечении лучевых осложнений слизистой влагалища и шейки матки используют мазевые аппликации с синтозоновой мазью, метилурациловой мазью, левомеколью, актовегином, облепиховым маслом 30 % или маслом шиповника. При язвенно-некротическом повреждении на первом этапе рекомендуют некролитическую терапию, а по мере очищения пораженной поверхности используют мазевые аппликации. Для улучшения микроциркуляции в зоне повреждения применяют местные аппликации с 20–40 % растворами димексида, а также медикаментозные средства системного воздействия (троксевазин, но-шпа, никотиновая кислота, никошпан), снимающие спазм сосудов и улучшающие трофику поврежденных тканей [54].

Е.М. Филькова и соав. описали применение масла витаон для профилактики и лечения лучевых осложнений. Витаон – маслянный экстракт из ле-

карственного сырья, в его состав входят гликозиды, флавоноиды, ментол, цинеол, каротиноиды, а также большой комплекс макро- и микроэлементов. Масло «Витаон» наносят непосредственно за 20–30 мин до и после каждого сеанса облучения на протяжении всего курса лучевой терапии, при этом нанесение препарата после сеанса облучения повторяют неоднократно до исчезновения лучевой реакции. Применялся данный препарат у 35 пациенток с лучевым эпителиитом: у 26 больных при катаральном, у 9 — при островковом эпителиите. У всех больных отмечено уменьшение жжения, болей, отечности, гиперемии на 8–9 день лечения препаратом [55].

В.П. Харченко и соавт. предложили использование в качестве радиопротектора гелевый препарат тизоль — аквакомплекс глицеросольвата титана, который является органическим титансодержащим соединением. Данный препарат обладает противовоспалительным и антисептическим свойствами. Гелевый препарат тизоль наносят местно на кожу и слизистые оболочки равномерным слоем из расчета 0,15–0,20 г на 1 дм<sup>2</sup>, 2 раза в сутки, перед сеансом облучения и после. Результаты эффективности оценивались по шкале RTOG. У пациенток основной группы не наблюдалось лучевых реакций 3–4-й степени со стороны кожи и слизистой оболочки, в то время как в контрольной группе реакции 3-й степени отмечены у 36 пациенток (40 %), 4-й степени — у 8 (9 %) [56].

Для лечения местных лучевых повреждений предложено использование озонотерапии [57]. Озон в организме обладает бактерицидным, противовоспалительным действием, а также способствует нормализации метаболических реакций в тканях в месте воспаления и восстановлению рН. Немаловажным представляется и обезболивающий эффект озона. Локальная озонотерапия проведена в виде 5–8 ежедневных ректальных инсуффляций по поводу ректита и/или цистита различной этиологии, в виде орошений влагалища озонированной дистиллированной водой и аппликаций озонированного масла в виде тампонов по поводу некротических эпителиитов в куполе влагалища и шейке матки. Больным с циститами дополнительно проводили внутрипузырные инстиляции 50–100 мл озонированной дистиллированной воды с повышенной концентрацией озона, что носило противовоспалительный, гемостатический, анальгезирующий характер. Включение озонотерапии в программы комплексной профилактики и терапии ранних и поздних осложнений позволило получить значимый объективный клинический эффект, уменьшить сроки лечения уже развившихся лучевых реакций, сократить перерывы в проведении лучевой терапии, уменьшить фармакологическую нагрузку на пациентку [57].

Среди консервативных методов лечения местных лучевых повреждений в последние десятилетия стали широко использоваться физические факторы воздействия, такие как низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ). Основанием к использованию методов НИЛИ в онкологии является способность света индуцировать в организме человека развитие функциональных сдвигов, улучшение и нормализацию параметров иммунитета, снижение интенсивности воспаления и уровня интоксикации, усиление регенеративных процессов, улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции, нормализацию значений показателей гомеостаза, уменьшение болевых симптомов [58].

Р.К. Кабисов и соавт. применили НИЛИ в профилактике и лечении лучевых повреждений. Метод заключается в воздействии НИЛИ на ткани и органы, вовлекаемые в зону лучевого облучения. Лазерное воздействие осуществляется излучением преимущественно красного и инфракрасного диапазонов длин волн 0,63 и/или 0,89 мкм в непрерывном или импульсном режиме. Суммарная энергия, набираемая за сеанс, составляет 0,1–55,0 Дж при мощности 0,3–25,0 мВт проводят ежедневно 1–2 раза в сутки. Воздействие излучением лазера осуществляется на протяжении курса лучевого лечения через 30–40 мин после сеанса лучевой терапии. Данная последовательность проведения лучевого и лазерного воздействия позволяет достичь эффекта восстановления тканей, а также нейтрализации нарушений деятельности органов, которые оказываются в зоне лучевого воздействия. Данный способ эффективен для лечения побочных реакций, возникающих в результате лучевого лечения, позволяет исключить медикаментозное воздействие для лечения повреждений, вызванных лучевым воздействием, которое имеет побочные действия [59].

Г.М. Жариков и соавт. описали использование НИЛИ для лечения лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных РШМ, подвергшихся сочетанной ЛТ в различных клиниках Санкт-Петербурга с 1979 по 1996 гг. Лазеротерапия применялась у пациенток с катаральными и эрозивно-десквамативными ректитами и циститами. Осуществлялось локальное воздействие низкоинтенсивным лазером «Узор-Янис» с длиной волны 890 нм. Использование матричного излучателя с 16 световодами позволило увеличить площадь лазерного воздействия и сместить в глубину область энергетического максимума (Л.Г. Малышева и соавт., 1998). Зонами лазерного воздействия являлись надлобковая и крестцово-ягодичная области. Сеанс лазеротерапии на каждую область продолжался 10 мин, всего за курс лечения проводилось 12–15 лазерных воздей-

ствий. У всех больных удалось добиться полной клинической ремиссии в сроки соответственно  $16 \pm 2$  и  $10 \pm 2$  сут. Результаты исследования свидетельствуют о том, что низкоинтенсивная лазеротерапия является эффективным дополнением стандартного лечения лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря. Локальное лазерное воздействие приводит к сокращению сроков достижения положительного эффекта, снижению частоты повторных обострений, а также к увеличению продолжительности между началом ремиссии и обострением лучевых повреждений [41].

Как видно из представленного обзора, лекарственные средства для местного лечения лучевых повреждений, в своем большинстве, являются препаратами однонаправленного действия, не способными одновременно вызвать быстрое и полное отторжение некрозов, подавить инфекцию и эффективно стимулировать регенерацию. Поэтому одним из перспективных направлений признается создание оптимальных комбинаций медикаментозных средств (в форме мазей, гелей, аэрозолей, суппозиторий и т.д.), оказывающих лечебное воздействие на раневой процесс.

Появление технологии направленной (адресной) доставки лекарств посредством гелей коллегель предполагает существенно повлиять на состояние тканей, входящих в зону облучения. Таким современным российским наноматериалом стал гидрогелевый препарат колетекс-гель-ДНК. В 2007 г. ООО «Колетекс» запатентовал отечественный гидрогелевый наноматериал колетекс-гель-ДНК.

Гидрогелевый наноматериал состоит из альгината натрия и дерината. Альгинат натрия – природный биополимер, полученный из бурых морских водорослей, богатых микроэлементами, способствует снижению кровоточивости, ускоряет восстановление тканей, очищает рану. Он содержит более чем 90 % частиц нанометрового диапазона. Альгинат натрия помимо лечебного воздействия выполняет функции носителя тонкодисперсной формы лекарственной субстанции и защитного коллоида для предотвращения агрегации частиц лекарственных препаратов. Гель обволакивает слизистую оболочку, смазывает ее и удерживается на этой поверхности. Постепенно из геля высвобождается деринат. Скорость высвобождения препарата обусловлена скоростью набухания геля. Этот процесс происходит длительно, что позволяет отнести коллегель к веществам пролонгированного действия. Позитивное действие оказывает как биополимерная основа геля (альгинат натрия), так и введенный в него деринат. В альгинат натрия импрегнирован препарат деринат натриевая соль (дезоксирибонуклеат натрия (Na-ДНК)), являющийся иммуномодулятором и антиоксидантом.

Деринат – универсальный метаболический модулятор. Он обладает неспецифическим общебиологическим стимулирующим действием на все органы и ткани, нормализует иммунный статус, стабилизирует гемопоэз, усиливает регенерацию тканей. Деринат существенно снижает чувствительность клеток к повреждающему действию цитостатических препаратов и лучевой терапии [60–62].

М.А. Данилова предложила использовать гидрогелевую композицию как самостоятельное изделие медицинского назначения для доставки лекарств к опухолевым и поврежденным тканям, расположенным в полостях (прямой кишке, пищеводе, мочевом пузыре, гинекологической сфере и т.д.). Проведены клинические испытания гидрогелевых материалов с деринатом и деринатом и лидокаином в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий, Медицинском радиологическом научном центре, Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена. Показано, что применение данных гидрогелевых материалов позволило отметить хорошую переносимость, высокую эффективность в профилактике лучевых реакций по сравнению со стандартными методиками. Использование гидрогелевых материалов с деринатом и деринатом и лидокаином позволило в среднем снизить выраженность лучевых реакций на 17–35 % [62–64].

А.К. Курпешева и соавт. изучили эффективность гидрогелевых материалов на основе альгината натрия с деринатом и лидокаином (колетекс-гель-ДНК с деринатом и колетекс-гель-ДНК с лидокаином) при лечении больных поздними лучевыми повреждениями прямой кишки и влагиалища [61]. Лечение гидрогелевыми материалами с деринатом и лидокаином проведено 18 больным поздними местными лучевыми повреждениями, из них геморрагический лучевой ректит установлен у 14 больных, язвенно-некротический ректит – у трех больных, язвенно-некротический эпителиит влагиалища – у одной больной. Курс лечения составлял 7–10 дней в зависимости от степени выраженности клинической симптоматики. Гель использовался в виде микроклизм и тампонов два раза в день утром и вечером.

При анализе динамики изменений общего состояния и степени проявлений клинической симптоматики отмечено отсутствие аллергических признаков у всех больных. Значительное уменьшение болевого синдрома наблюдалось у всех трех больных язвенно-некротическим ректитом, из 7 больных катаральным лучевым ректитом исчезновение болей отмечено у трех, дальнейшее снижение болевого синдрома – у четырех больных. Примесь крови и слизи в стуле в результате проведенного лечения исчезла у 8 боль-



ных геморрагическим ректитом из 14, значительное уменьшение прямокишечного кровотечения отмечена у всех трех больных язвенно-некротическим ректитом. У одной больной язвенно-некротическим эпителиитом влагалища отделяемое из влагалища приобрело серозно-гнойный характер. В связи с уменьшением кровотечения из прямой кишки, уменьшением и/или исчезновением болевого синдрома, нормализацией стула наблюдалось улучшение общего состояния больных и их психологического статуса, что является важным моментом улучшения качества жизни больных и их социальной активности [61].

Обнадеживающие результаты профилактики и лечения ранних и поздних местных лучевых повреждений при использовании гидрогелевых препаратов, их простота, доступность и низкая аллергогенность позволяют включить гидрогелевые материалы в программу терапии сопровождения при проведении курса облучения у онкогинекологических больных.

### Выводы

Таким образом, широкий арсенал средств для местного лечения лучевых повреждений свидетельствует о том, что проблема консервативного лечения до конца не решена. Несмотря на достигнутые результаты в профилактике и лечении местных лучевых осложнений у больных со злокачественными новообразованиями женских половых органов, их частота и тяжесть остается довольно высокой. В связи с этим актуальной остается проблема поиска новых, эффективных способов профилактики и лечения, направленные на защиту нормальных органов и тканей, уменьшение токсичности, проведение курса лучевой терапии без перерыва, улучшение качества жизни пациенток.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. — Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014, 235 с.
- Beller U., Vaisonneuve P. et al. Carcinoma of the vulva. // Int. J. Gynecol. Obstet. 25<sup>th</sup> Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer, 2003, **83**, P. 7–27.
- Van der Zee J., Kleynen C.E., Nuyttens J.J., Ansink A.C. Hyperthermia to improve results in vaginal cancer. // Radiother. Oncol., 2008, **88**, No. 2, P. 286–287.
- Halperin C., Perez A., Brady W. Radiation Oncology, 2010, 865 pp.
- Канаев С.В., Баранов С.Б. Опыт использования препарата тантум роза при профилактике и лечении лучевых ректитов и вагинитов у больных раком матки и влагалища. // Вопросы онкологии, 2003, № 2, С. 224–226.
- Королев С.В. Лучевая диагностика и комплексное лечение лучевых циститов у онкологических больных. — М.: дисс. канд. мед. наук, 2009, 116 с.
- Van Limbergen E. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки. // Материалы Европейской школы онкологии «Современные аспекты онкогинекологии». — М., 2009, С. 11–27.
- Каприн А.Д., Пасов В.В., Королев С.В., Терехов О.В. Причины развития лучевых циститов у больных, перенесших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований малого таза. // Онкоурология, 2009, № 1, С. 39–42.
- Пасов В.В., Курпешева А.К., Терехов О.В. Лучевые повреждения мочевого пузыря и кишечника // В кн.: «Иммунотерапия. Руководство для врачей». Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атуллаханова — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, С. 541–559.
- Тарарова Е. А. Патогенетические аспекты лучевого цистита. — М.: дисс. докт. мед. наук, 2011, 96 с.
- Жариков А.А., Терехов О.В. Онкологическая заболеваемость органов малого таза, лучевые повреждения и их диагностика (обзор литературы). // Радиация и риск, 2013, **22**, № 3, С. 57–64.
- Бардычев М.С. Лучевые повреждения. // В кн.: «Лучевая терапия злокачественных новообразований». Под ред. Е.С. Киселевой. — М.: Медицина, 1996, С. 437–459.
- Табелов А.А., Холин В.В., Лубенец Э.Н. Поздние лучевые повреждения прямой кишки. Метод. рекомендации Минздрава СССР. — Л., 1978, 18 с.
- Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение осложнений). // Практическая онкология, 2002, **3**, № 3, С. 220–227.
- Скрябин Г.Н., Александров В.П., Кореньков Д.Г., Назаров Т.Н. Циститы. Учебное пособие. — С-Пб., 2006, 127 с.
- Chassagne D., Sismondi P., Horiot J.C. et al. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. // Radiother. Oncol., 1993, **26**, P. 195–202.
- Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research And Treatment Of Cancer (EORTC). // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, **31**, No. 5, P. 1341–1346.
- LENT SOMA tables. // Radiother. Oncol., 1995, **28**, P. 17–60.
- Лучевая терапия: учебник. Т. 2. Под ред. Г.Е. Труфанова, М.А. Асатурияна, Г.М. Жаринова. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010, 192 с.

20. Deehan C., Donogyue J.A. Biological equivalence of LDR and HDR brachytherapy. // In Brachytherapy from Radium to Optimization. Ed. R.F. Mould, J.J. Battermann, A.A. Martinez, B.L. Spaiser, Netherlands, 1994, P. 19–37.
21. Perez C.A. Radiation therapy morbidity in carcinoma of uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. // Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 1999, **44**, No. 4, P. 855–866.
22. Демидова Л.В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов. – М: дисс. докт. мед. наук, 2006, 341 с.
23. Демидова Л.В., Дунаева Е.А., Бойко А.В. и соавт. Осложнения лучевой терапии при комбинированном лечении больных раком тела матки I стадии. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2011, **22**, № 4, С. 39–45.
24. Pötter R., Haie-Meder C., Van Limbergen E. et al. // Radiother. Oncol., 2006, **78**, P. 67–77.
25. Иваницкая В.И. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. – Киев, 1989, 184 с.
26. Clark B., Souhami L., Roman T. et al. The prediction of late rectal complications in patients treated with high dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997, **38**, No. 5, P. 989–993.
27. Паньшин Г.А., Рыбаков Ю.Н., Близиюков О.П., Зотов В.К. К вопросу о местных лучевых повреждениях прямой кишки у больных раком шейки матки (обзор). // Вестник РНЦРР, 2010, **2**, № 10.
28. Бардычев М.С., Кацалан С.Н., Курпешева А.К. Диагностика и лечение местных лучевых повреждений. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 1992, **37**, № 11, С. 12–14.
29. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. – СПб, Фолиант, 2002, 352 с.
30. Бухаркин Б.В., Давыдов М.И., Карякин О.Б. и соавт. Клиническая онкоурология. – М. 2003, С. 24–26.
31. Русанов А.О. Планирование внутриволостного облучения и прогнозирование результатов лучевой терапии больных раком шейки матки. – М.: дисс. канд. мед. наук, 2003, 160 с.
32. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки // В кн.: «Практическая онкология: избранные лекции». Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. – СПб, Центр ТОММ, 2004, С.678–686.
33. Suwinski R., Sowa A., Rutkowski T. et al. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2003, **56**, No. 2, P. 399–412.
34. Клименко К.А., Цаллагова З.С. Лучевые ректиты при комплексном лечении рака органов малого таза (обзор литературы). // Вестник РНЦРР, 2014, **4**, № 14. Электронный ресурс [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/klimenko\\_14.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/klimenko_14.htm).
35. Dawson L.A., Sharpe M.B. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. // Lancet, 2006, **17**, P. 848–859.
36. Jhingran A., Eifel P., Ramirez P. Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. // In: Gynecological Cancer. Ed. P. Eifel, D. Gershenson, J. Kavanagh. – Springer, 2006, P. 87–125.
37. Бойко А.В., Черниченко А.В., Дарьялова С.Л. и соавт. Нетрадиционное фракционирование дозы. Лекция. // Материалы V Российской онкологической конференции, 2001, С. 120–122.
38. Jacob R.A., Burri B.J. Oxidative damage and defence. // Amer. J. Clin. Nutr., 1996, **63**, No. 6, P. 995–990.
39. А.В. Бойко, Л.В. Демидова, Е.А. Дунаева и соавт. Химиолучевая терапия больных местно-распространенным раком шейки матки. Медицинская технология. – М., 2010, 13 с.
40. Сергеева Т.В. Модификация химиолучевого лечения злокачественных новообразований препаратами антиоксидантного действия. – М.: дисс. канд. мед. наук, 1999, 157 с.
41. Жариков Г.М., Винокуров В.Л., Заикин Г.В. Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки. // Мир Медицины, 2000, № 7–8. <http://medi.ru/doc/8500710.htm>
42. Бардычев М.С. Лечение местных лучевых повреждений. // Лечащий врач, 2003, № 5, С. 78–79.
43. Novdenak N., Fajardo L.F., Hauer-Jensen M. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000, **48**, P. 1111–1117.
44. Хосева Е.Н. Клинические варианты, особенности течения и дифференцированная терапия ранних лучевых реакций и повреждений кожи. – Екатеринбург: дисс. канд. мед. наук, 2006, 116 с.
45. Гончарик И.И. Радиационный (лучевой) колит и энтерит. // Военная медицина, 2010, № 4, С. 119–121.
46. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учебное пособие. – М.: Мед-пресс-информ, 2011, 560 с.
47. Бураковская В.А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2013, № 3–4, С. 18–24.
48. Чуйкина Н.А., Матякин Г.Г., Чуприк-Малиновская Т.П. и соавт. Актовегин в профилактике и лечении лучевых реакций и осложнений у онкологических больных. – М., 1999, 56 с.

49. Бардычев М.С., Терехов О.В., Белая Н.С. Терапевтическая эффективность гепона в лечении лучевых циститов. // Лечащий врач, 2003, № 10, С. 61–62.
50. Кан Я.Д. Урологические осложнения лучевой терапии злокачественных новообразований органов таза. — М.: дисс. докт. мед. наук, 1989, 233 с.
51. Каргаева З.С. Применение иммобилизованного трипсина для профилактики и лечения лучевых реакций и осложнений у онкогинекологических больных. — М.: дисс. канд. мед. наук, 2000, 130 с.
52. Терехов О.В., Пасов В.В. Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря. // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология, 2014, **32**, № 3. [http://umedp.ru/articles/uro\\_3\\_2014/lechenie\\_pozdnykh\\_luchevykh\\_povrezhdeniy\\_mochevogo\\_puzyrya.html](http://umedp.ru/articles/uro_3_2014/lechenie_pozdnykh_luchevykh_povrezhdeniy_mochevogo_puzyrya.html)
53. Задерин В.П., Поляничко М.Ф. Терапия поздних осложнений лучевого лечения больных злокачественными новообразованиями. — Ростов-на-Дону, 1985, С. 13–19.
54. Вельшер Л.З., Матякин Е.Г., Дудицкая Т.К. Онкология. — М., 2009, 510 с.
55. Филькова Е.М., Полескова О.А., Кочнова Ю.С. и соавт. Способы повышения эффективности лучевой терапии. Патент на изобретение, 1997, 9 с.
56. Харченко В.П., Паньшин Г.А., Возный Э.К. и соавт. Способ профилактики местных лучевых реакций. // Патент на изобретение, 2004, 11 с.
57. Шпилова А.Н., Титова В.А., Крейнина Ю.М. и соавт. Системная и локальная озонотерапия в профилактике осложнений многокомпонентного лечения злокачественных опухолей различной локализации. // Вестник РНЦРР, 2006, С. 7–14.
58. Залесский В.Н. Молекулярные механизмы лазерной биостимуляции. // Сб. научных трудов к 50-летию лазерной медицины. — Украина, 2010, С. 307–401.
59. Кабисов Р.К., Бойко А.В., Соколов В.В. и соавт. Способ лечения онкологических больных. Патент на изобретение RU (11) 2161054 (13) С2. Опубликовано: 2000.12.27.
60. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. Изд. 3-е, испр. и доп. — М.: Научная книга, 2007, 240 с.
61. Курпешева А.К., Пасов В.В., Терехов О.В. и соавт. Оценка эффективности лечения и переносимости гидрогелевых материалов на основе альгината натрия с деринатом (дезоксирибонуклеатом натрия) «Колетекс-гель-ДНК» и с деринатом и лидокаином «Колетекс-гель-ДНК-Л». — Обнинск, 2007, С. 31–37.
62. Данилова М.А. Разработка технологии получения лечебных текстильных и гидрогелевых материалов для лучевой терапии онкологических заболеваний. — М.: дисс. канд. техн. наук, 2008, 202 с.
63. Корытова Л.И., Олтаржевская Н.Д., Сокуренок В.П. и соавт. Эффективность применения наногидрогелевых материалов «Колетекс-гель-ДНК», «Колетекс-гель-ДНК-Л». // Росс. биотерап. журнал, 2009, **8**, № 1, С. 20.
64. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных. Под ред. А.В. Бойко, Л.И. Корытовой, Н.Д. Олтаржевской. — М.: МК, 2013, 200 с.

Поступила: 26.03.2015

Принята к публикации: 23.06.2015