

ных опухолей, но как его партнер. Данный метод предоперационного лечения может быть использован с уверенностью и при лечении III стадии РГЖ, местных рецидивов — и здесь сразу становится явным ощущение результата лечения.

Больные РГЖ I—IIb ст., 79 человек, до операции получили местную СВЧ-гипертермию в сочетании с общей и местной химиотерапией. Результаты лечения этой группы больных представляют особый интерес, так как впервые применен метод интенсивной предоперационной терапии без сочетания с лучевой терапией. В данной группе семилетняя выживаемость —  $82,6 \pm 5,6$  %. Режим проведения местной СВЧ-гипертермии, естественно, можно менять, как и химиопрепараты и их дозы. А для этого должны проводиться дальнейшие исследования.

Повышение температуры резко усиливает всасываемость введенных местно химиопрепаратов, повышая их концентрацию в регионарных лимфатических путях. Это подтверждают экспериментальные данные, полученные А.В. Фурманчуком, который показал, что гипертермия усиливает действие химиопрепаратов более чем в шесть раз [6]. К последним разработкам в области применения химиотерапии в Германии относится метод регионального введения медикаментов, предложенный профессором Айгнером. Цель этого метода — уничтожение опухоли с нанесением минимального вреда пациенту, максимальное избежание побочных токсических эффектов. Введение медикамента осуществляется непосредственно над опухолью или через артерию, кровоснабжающую область новообразования. Максимально достигаемая концентрация цитостатического вещества в опухоли в 30–70 раз выше, чем при обычном внутривенном введении. Кроме того, этот метод позволяет значительно сократить способность опухоли к метастазированию.

Следовательно можно отметить, что вопросы разработки новых методов лечения больных РГЖ представляют огромный практический и научный интерес. Современная онкология имеет тенденцию применения в лечении рака супердозированных и коротких курсов, как радиотерапии, так и химиотерапии. Используя новую аппаратуру и технологию, можно добиться, например, значительного сокращения сроков дооперационного лечения РГЖ и существенно улучшить результаты терапии. Такую возможность представляет использование в онкологии с лечебной целью сверхвысокочастотной электромагнитной гипертермии.

### Литература

1. *Gottardi O., Scanzi F., Zurrada S. et al. // The breast cancer. — 1993. — Vol. 2. — P. 33–36.*
2. *Ross M.B., Buzdar A., Smith T. et al. // Cancer. — 1955. — Vol. 3. — P. 341–346.*
3. *Kovalev E.E., Smirnova O.A. Estimation of radiation risk based on the concept of individual variability of radiosensitivity. — Betesda: Arm. Forc. Radiol. Res. Inst. — 1996, 201 p.*
4. *Раевский Б. Дозы радиоактивных излучений и их действие на организм: Пер. с англ. — М.: Медгиз, 1959. — 206 с.*

5. *Голдобенко Г.В., Летагин В.П., Нечушкин М.И. Проблемы лучевой терапии больных раком молочной железы: Учеб. пособие. — М., 1994.*
6. *Фурманчук А.В. Патоморфоз злокачественных опухолей после комплексного лечения с применением гипертермии и гипергликемии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982. — 16 с.*

Ф.Ю. Меметов, Э.Т. Акбаров

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, Ташкент

### Безопасность пациентов и высокая эффективность лучевой и комплексной терапии онкологических больных Patient safety and high efficacy of radiation and complex therapy in cancer patients

**Summary.** Experimental and clinical material which characterizes safety, efficacy and originality of Lacto FLOR as a medication for prevention and treatment of consequences of radiation and complex therapy of cancer patients is presented.

**Key words:** radioprotector, safety, radiation lesion, complication, prevention, treatment, malignant tumors.

**Резюме.** Представлена сукупність експериментального і клінічного матеріалу, який характеризує безпеку, ефективність, оригінальність препарату «Лакто ФЛОР» як лікарського засобу профілактики розвитку і лікування наслідків променевої і комплексної терапії онкологічних хворих.

**Ключові слова:** радіопротектор, безпека, променево ураження, ускладнення, профілактика, лікування, злоякісні новоутвори.

**Ключевые слова:** радиопротектор, безопасность, лучевое поражение, осложнение, профилактика, лечение, злокачественные новообразования.

Целью данного сообщения является изложение ключевых аспектов в профилактике токсичности при лучевом и комплексном лечении онкологических больных с использованием отечественного препарата «Лакто ФЛОР» (торговое название ТАФ — transferentio albuminatus factor, передающий белковый фактор).

Лучевая терапия является одним из эффективных методов лечения больных со злокачественными новообразованиями. Однако ей, даже при соблюдении всех требований проведения, свойственны и негативные аспекты, а именно: побочное действие на организм в целом, отдельные органы, ткани, системы, которое может возникнуть как в ближайшее, так и в более отдаленное время. Для решения этой задачи используют радиопротекторы.

Одним из лекарственных средств, отвечающих требованиям безопасности и эффективности, является названный выше препарат «Лакто ФЛОР».

Этот препарат утвержден Фармакологическим комитетом МЗ РУз 29 декабря 1999 г. (пр. № 64) (Регистр. удостовер. № 003-00 от 25.05.2000 г.) и рекомендован для применения в качестве средства уменьшения побочного действия и усиления эффективности лучевой и/или химиотерапии злокачественных новообразований.

В состав данного препарата входит природный комплекс, содержащий белки молекулярной массой от 140 кД и ниже, получаемый из молозива коров на ранних сроках лактации.

Он относится к фармакотерапевтической группе стимуляторов трофики тканей и регенерации, средств для лечения радиационных поражений и применяемых при отравлениях и интоксикациях.

Обладает следующими фармакологическими свойствами: уменьшает количество и выраженность побочных действий и усиливает эффективность химио- и/или лучевой терапии злокачественных новообразований и некоторых кожных заболеваний. Оказывает профилактическое и лечебное действие при лучевых реакциях.

Механизм действия препарата обусловлен иммуномодулирующим, гемостимулирующим, противовоспалительным, антиоксидантным эффектами, способностью усиливать регенерацию тканей, повышать неспецифическую резистентность организма, восстанавливать метаболические процессы на клеточном и тканевом уровнях.

Экспериментально доказано наличие у препарата противоопухолевого действия, обусловленного селективным подавлением синтеза ДНК в опухолевых клетках, активированием механизма апоптоза (естественного механизма запрограммированной клеточной гибели) в опухолевых клетках, подавлением синтеза превращения мевалоновой кислоты в холестерин-субстрата жизнедеятельности опухолевых клеток, повышением противоопухолевого иммунитета и активацией метаболизма всего организма.

В результате ранее проведенных комплексных доклинических токсикологических исследований препарата «Лакто ФЛОР» установлено, что данное лекарственное средство:

по параметрам острой токсичности при внутривенном, пероральном и наружном применении у различных видов лабораторных животных относится к малотоксичным веществам;

при повторном применении не кумулируется в организме подопытных животных;

при длительном (в течение 2 мес.) пероральном и наружном применении у крыс и морских свинок хорошо ими переносится и не оказывает токсического действия на функции их жизненно важных органов и систем;

не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием;

как и мутагенным действием в тесте учета хромосомных aberrаций, клетках костного мозга млекопитающих и доминантных летальных мутаций;

не оказывает аллергенного действия.

В перечень проведенных доклинических экспериментальных исследований было включено:

изучение интенсивности накопления меченого  $^3\text{H}$  препарата «Лакто ФЛОР» в различных клеточных структурах тканей экспериментальных животных (крыс);

исследование синтеза нуклеиновых кислот (ДНК) в интактных и опухолевых клетках при воздействии препарата «Лакто ФЛОР» по величине включения меченых предшественников  $^3\text{H}$  тимидина;

изучение влияния препарата «Лакто ФЛОР» на гуморальный фактор иммунного ответа на экспериментальных животных;

влияние исследуемого средства на выживаемость экспериментальных животных (крыс) при радиационном поражении в смертельных дозах (8 Гр);

исследование в динамике изменения ультраструктуры клеток печени крыс после тотального облучения экспериментальных животных в дозе 8 Гр с профилактическим введением препарата «Лакто ФЛОР» и без его введения;

изучение в динамике перекисного окисления липидов в ядрах печени крыс после тотального радиационного воздействия в дозе 8 Гр на них при профилактическом введении препарата «Лакто ФЛОР» и без его введения;

активности мембраносвязанных ферментов в ядрах клеток печени крыс при тотальном облучении экспериментальных животных в дозе 8 Гр;

исследование действия указанного препарата при его профилактическом введении на модели беременных экспериментальных животных (крыс);

сравнительные исследования радиопротекторной активности препарата «Лакто ФЛОР» с препаратами «Цистамин», «Цистеамин» («Меркамин»), проведенные на экспериментальных животных (беспородных мышах) при различных дозах тотального облучения ионизирующей радиацией;

изучение противоопухолевой активности препарата «Лакто ФЛОР» на перевивных опухолевых штаммах.

По сумме проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

Наибольший процент накопления препарата «Лакто ФЛОР» отмечается в ядерном матриксе (в 5 раз больше, чем в ядре, микросомах, цитозоле и в 10 раз больше, чем в митохондриях). В асцитных клетках препарат накапливается в 15 раз больше, чем в интактных. В интактных клетках данный препарат способствует повышению в 2 и более раз включения меченых предшественников и, таким образом, активизирует синтез ДНК. В опухолевых клетках исследуемое средство подавляет синтез ДНК на 48–53 %. Введение Лакто ФЛОРa экспериментальным животным способствует повышению у них на 138–401 % количества антителообразующих клеток (АОК).

При полной гибели животных контрольной группы на 9-е сутки после радиационного воздействия подопытные экспериментальной группы остались живы в 100 % случаев.

При отдаленных сроках наблюдения (30 суток и более) выживаемость экспериментальных животных составила 62 %.

Препарат «Лакто ФЛОР» через 30 минут после введения накапливается во всех субклеточных структурах клеток печени.

Введение данного лекарственного средства способствует предотвращению повреждения клеточных структур печени экспериментальных животных при их тотальном облучении в дозе 8 Гр.

Профилактическое введение препарата «Лакто ФЛОР» способствует предотвращению накопления продуктов ПОЛ в ядрах клеток печени экспериментальных животных при их тотальном облучении в дозе 8 Гр.

Профилактическое введение препарата способствует стабилизации и восстановлению активности мембраносвязанных ферментов ядер клеток печени крыс при их тотальном облучении в дозе 8 Гр. Также способствует предотвращению повреждений клеточной структуры печени, стабилизации и восстановлению активности мембраносвязанных ферментов ядер клеток печени как у беременных экспериментальных животных, так и у эмбрионов, при их тотальном облучении в дозе 2 Гр in utero.

Препарат «Лакто ФЛОР» обладает выраженной радиопротекторной активностью, которая равна или превышает активность радиопротекторов «Цистамин» и «Цистеамин».

У крыс с опухолью саркома-45 при однократном введении препарата в дозе 60 мг/крысу процент торможения роста опухоли (ТРО) составил — 39 %, при 10-кратном введении препарата в дозе 1 мг/крысу — 69 %; у мышей с опухолью АКАТОН (аденокарцинома тонкой кишки) при 10-кратном введении препарата в дозе 0,25 мг/мышь составил — 92 %, АКАТОЛ (аденокарцинома толстой кишки) — 79 %, меланома В-16 — 65 %, саркома 180 ТРО был 63 %. При этом, препарат не вызывает токсического действия на организм и его жизненноважные системы (кровенворную и иммунную), а наоборот стабилизирует и стимулирует их. В опухолевой ткани не выявлялись очаги некроза.

Сочетание 5-фторурацила с Лакто ФЛОР приводило к повышению противоопухолевого эффекта на 30 % и более.

При ДЭНА (диэтилнитрозамин) — индуцированном гепатоканцерогенезе — комбинация доксорубицина с Лакто ФЛОР приводит к повышению чувствительности опухолевых клеток к действию химиотерапевтического агента, не повреждая нормальные клетки.

В клинических испытаниях проводилось исследование двух лекарственных форм препарата «Лакто ФЛОР».

Первая лекарственная форма — «Лакто ФЛОР» для перорального и наружного применения (основная субстанция).

Вторая лекарственная форма — раствор «Лакто ФЛОР» для парентерального применения (инъекционный раствор).

Первые клинические испытания были проведены в Институте онкологии АН РУз, на базе кафедры онкологии и ультразвуковой диагностики ТашИУВ и кафедре онкологии ТашМИ-1. В 3 клиниках прошло

испытание у 196 больных. Препарат плацебо получили 200 больных.

В результате проведенных клинических испытаний препарата «Лакто ФЛОР»: местно, перорально и парентерально в сочетании с традиционной химио- и/или лучевой терапией у больных с различными локализациями опухолевого процесса было установлено следующее.

Назначение препарата «Лакто ФЛОР», в отличие от плацебо, в сочетании с традиционной противоопухолевой терапией оказалось более эффективным. При этом запланированное лечение было осуществлено в полном объеме и без осложнений, отмечалось потенцирование эффекта традиционной терапии на 30–40 %.

При назначении изучаемого лекарственного средства значительно снижались токсические эффекты химиотерапии и побочные действия ЛТ.

Лакто ФЛОР способствует повышению показателей иммунологического состояния организма (возрастает количество Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, понижается — Т-супрессоров), стабилизации показателей периферической крови (Hb, лейкоцитов, лимфоцитов), в отличие от лечения на фоне плацебо.

Для повышения эффективности противоопухолевого комплексного лечения рака пищевода и желудка, по-видимому, целесообразно будет назначение препарата «Лакто ФЛОР» как перорально, так и парентерально, а генитальных органов — как местно (орошение зоны патологии), так и парентерально.

При проведении традиционной терапии в сочетании с указанным препаратом достигается более раннее улучшение состояния больных и повышается качество лечения.

Наличие у препарата «Лакто ФЛОР» таких фармакологических свойств, как противовоспалительное, ранозаживляющее, гемо- и иммуномодулирующее, детоксикационное действия, увеличивает возможности для полноценного восстановительного лечения, а радиозащитное (цитопротекторное) действие позволяет защищать нормальные ткани и органы, находящиеся в зоне облучения, от повреждающего воздействия ЛТ.

Наличие у препарата комплекса вышеуказанных фармакологических свойств дает основание рекомендовать его для применения при начальных стадиях онкологических заболеваний и предопухолевых состояниях, что позволит осуществить профилактику развития метастазов и регресса основного очага, в целом расширяя возможности комплексной противоопухолевой и профилактической терапии.

Включение препарата «Лакто ФЛОР» в программу комплексной химиолучевой терапии, и в планирование интенсивной терапии, целесообразно как с клинической, так и с экономической точек зрения, поскольку достигается полное выполнение программы терапии, улучшается качество жизни больного, снижается общая стоимость лечения за счет уменьшения расходов на другие медикаменты.

Таким образом, получено оригинальное решение с использованием препарата «Лакто ФЛОР» для нового подхода к профилактике и лечению трансформированного процесса, в дополнение к существующим.

Д.С. Мечев, Д.А. Лазарь, В.П. Івчук,  
Т.М. Говоруха

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, Київ,

Київська міська онкологічна лікарня

## Перший досвід використання кортикостероїдного крему «Мометазон фуруат» в лікуванні радіаційних дерматитів

### The first experience of use of corticosteroid cream Mometasonum Furoate in radiation dermatitis treatment

**Summary.** Theoretical and first practical data about the use of a new strong corticosteroid cream Mometasonum Furoate for prevention and treatment of radiation dermatitis resulting from radiation therapy of cancer patients are reported.

**Key words:** classification, radiation dermatitis, prevention and treatment, Mometasonum Furoate.

**Резюме.** Приведены теоретические и первые практические данные использования нового сильнодействующего кортикостероидного крема — «Мометазон фуруат» для профилактики и лечения радиационных дерматитов кожи вследствие лучевой терапии онкологических больных ряда локализаций.

**Ключевые слова:** классификация, радиационные дерматиты, профилактика и лечение, «Мометазон фуруат».

**Ключові слова:** класифікація, радіаційні дерматити, профілактика і лікування, «Мометазон фуруат».

Дерматити — це запальні ураження, які виявляються на місці безпосереднього впливу різних факторів навколишнього середовища. Загальноприйнятої класифікації дерматитів не існує, тому пропонується розділяти їх за етіологічними ознаками [1]: дерматити від дії фізичних факторів; дії хемічних факторів; дії рослин.

Дерматити від дії фізичних факторів розподіляють так: механічні або травматичні; від дії електричного струму, високої або низької температури; дерматити від дії променевого ураження: сонячний, від штучних джерел світла та від іонізувального випромінювання (синоніми: променевий дерматит, радіаційний дерматит, рентгенівський дерматит, радіаційний дерматоз, радіодерміт [2]).

В останньому випадку опромінення може бути лікувальним, аварійним, професійним (багаторічна робота у сфері дії йонізувального випромінювання).

Іонізувальне випромінювання викликає в шкірі оборотні та необоротні зміни. До оборотних змін, які тривають від кількох тижнів до кількох років, належать: еритема, випадіння волосся, пригнічення секретії сальних залоз та гіперпигментація; до необоротних — гострий та хронічний променевий дерматоз і злоякісні пухлини [3].

Профілактика і лікування радіаційних дерматитів, які значно погіршують якість життя професіоналів та

хворих, які лікуються, є значною проблемою сьогодні. Важливість цієї проблеми підкреслюється наказом МОЗ Російської Федерації від 06.07.2006 р. № 523 (на жаль, аналогу такого наказу в Україні немає) «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с радиационным дерматитом» і багатьма фундаментальними працями з цього питання [3–7]. Науковцями в різні роки пропонувалися такі основні засоби запобігання та лікування радіаційних дерматитів:

на ранніх стадіях променевих дерматитів (еритеми, сухий епідерміт) ефективні аплікації 10 %-ого розчину димексиду; при вологому зливному епітеліті та дерматиті слід використовувати пов'язки з вітамінізованими оліями (обліпіха, шипшина та інші), а також дібунол, олазол, іруксол, левосин, метилурацилову мазь та інші; слід обов'язково застосовувати кортикостероїдні мазі (преднізолон, локакортен, сіналар, деперзолон, дермазолон);

при лікуванні променевого фіброзу шкіри показані аплікації або електрофорез з 10–30 %-вим розчином димексиду, а також з лідазою (ронідазою) та препаратами глюкокортикостероїдів;

лікування променевих виразок шкіри проводять згідно із загальнохірургічними методами;

у фазі некробіозу та ексудації використовують антисептичні розчини (0,5 %-ий хлораміну, 1:1000 фурациліну, 1 %-ий перекису водню, 5–10 %-ий димексиду) в поєднанні з глюкокортикостероїдами.

При всьому розмаїтті засобів лікування всі науковці наголошують на необхідності включення до різних схем кортикостероїдних мазей як основного компонента лікування гострих променевих дерматитів, оскільки це запальна реакція шкіри, яку зазвичай лікують топічними кортикостероїдами.

Протизапальні ефекти кортикостероїдів досягаються завдяки вазоконстрикції, зниженню проникності капілярів та стримуванню проліферації й міграції лейкоцитів. Запальні процеси при гострому радіаційному дерматиті контролюються частково протизапальними цитокінами; припускають, що інтерлейкін (IL-6) має бути одним з головних медіаторів запалення, викликаного опроміненням [8].

З огляду на зазначене вище, первинною метою даної роботи було широке ознайомлення радіотерапевтів з можливостями нового топічного кортикостероїдного препарату «Мометазон фуруат» (ММФ) — «Елокон», який останнім часом з успіхом використовують за кордоном для профілактики та лікування ранніх і пізніх радіаційних дерматитів у хворих, які отримують променеву терапію з приводу злоякісних пухлин різних локалізацій [8–10]. Мометазон фуруат — це сильнодіючий стероїд, який має три потенційні переваги порівняно з іншими кортикостероїдами. По-перше, це сильнодіючий кортикостероїд з незначним ризиком явної атрофії шкіри. По-друге, було заявлено, що крем має ефект пролонгації, який триває протягом 24 годин і, таким чином, застосовується один раз на добу. По-третє, було