
Науково-практична конференція
**«Сучасні проблеми профілактики,
діагностики та лікування
променевого ушкодження
у онкологічних хворих»**

3-4 жовтня, 2002 рік, Харків

Scientific practical conference
**Modern problems of prevention,
diagnosis and treatment
of radiation lesions
in cancer patients**

3-4 October 2002, Kharkiv

Матеріали конференції
Proceedings of the conference

О.С. Бондарук, В.С. Іванкова,
Л.М. Барановська, О.В. Пономарьова
Інститут онкології АМН України (Київ),
Інститут експериментальної патології,
онкології та радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького АМН України (Київ)

**Комплексна профілактика та корекція
променевиx дерматитів
при хемопроменовому лікуванні
поширеного раку грудної залози
Complex prophylaxis and correction
of radiation dermatitis at chemotherapy
treatment of disseminated breast cancer**

Метою поєднаної хемопроменової терапії (ХПТ) є посилення цитотоксичного впливу на злоякісні новоутвори. Запровадження програм радикальної дистанційної терапії на фоні сучасної системної ХПТ підвищує ефективність консервативного лікування поширених форм раку грудної залози (РГЗ). Підсилення цитотоксичної дії на пухлину може супроводжуватися небажаними проявами токсичності, спричиняти ускладнення, шр сугтево погіршують якість життя хворих [1].

Одним із важливих чинників ефективності консервативного лікування РГЗ є попередження променевиx ушкоджень шкіри.

Відомо, що толерантною для шкіри є доза 9-опромінення 60–65 Гр при традиційному фракціонуванні [2]. Найбільш радіочутливою є шкіра аксиллярних та пахвинних ділянок. Променеві ускладнення характеризуються певними клінічними проявами. Термін їх виникнення залежить від дози опромінення та індивідуальної радіочутливості.

Воснові розвитку гострого променевого ураження шкіри лежить локальне запалення з транзиторними змінами крово- талімфообігу внаслідок порушення проникності судинних стінок [1, 3]. Пізні променеве ураження шкіри – променевий дерматофіброз – розвивається на фоні стійких змін мікроциркуляторного русла й дегенеративно-дистрофічних змін сполучної тканини (клітинних елементів та стром). Згідно з класифікацією EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group), клінічний перебіг гострих променевиx ускладнень шкіри поділяють на 4 ступені тяжкості [4, 5]:

фолікулярна, слаба або неяскрава еритема, етіляція, суха десквамація, зниження потовиділення;

помірна або яскрава еритема, часткова десквамація, помірний набряк;

зливна волога десквамація, яка перевищує за площею поле опромінювання, дрібні пухирцеві висипання;

виразка, кровотеча, некроз.

На основі вивчення власних даних та архівних матеріалів було проаналізовано частоту виникнення та перебіг променевиx дерматитів при лікуванні хворих на РГЗ, зокрема, вплив хемотерапії на ці показники.

На основі отриманих результатів було розроблено системні мультимодальні підходи до профілактики та лікування променевиx дерматитів і проведено клінічну апробацію запропонованих заходів протягом ХПТ хворих на РГЗ.

Було виконано ХПТ 28 особам із поширеним РГЗ.

Променеве лікування проводилося за радикальною програмою і розщепленою методикою – сумарну осередкову дозу (СОД) підводили, зазвичай, за 2 етапи з перервою на 2–3 тижні між етапами. Однак, враховуючи наявність досвіджень, шр свідчать про погіршення віддалених результатів променевого лікування при продовженні загального терміну лікування та, особливо, при перервах у лікуванні понад 2 тижні, ми вважали за краще робити не більше, ніж 12–14-денні перерви між першим та другим етапами опромінювання. Враховуючи тенденцію до збільшення кількості променевиx дерматитів при проведенні ХПТ перед ДПТ, разова доза (РОД) опромінення на грудну залозу була зменшена до 2,0–2,1 Гр. Таким чином, на першому етапі лікування опромінювали грудну залозу РОД 2,0–2,1 Гр, або 2,3–2,5 Гр при плануванні тільки ДПТ, до СОД 40–45 Гр; паралельно здійснювали опромінювання аксиллярних, над- та підключичних, парастернальних лімфатичних вузлів РОД 2–2,5 Гр, СОД 40–45 Гр на кожне поле. На другому етапі СОД на грудну залозу доводили до 60–65 Гр з урахуванням дози, отриманої на першому етапі.

Перед початком ДПТ проводили один курс хемотерапії за такою методикою: доксорубі-

цин – 30 мг/м² (внутрієнно на 1-й та 8-й дні), циклофосфан (внутрієнно на 1-й та 8-й дні в дозі 700 мг/м²), 5-FU – 500–600 мг/м² (внутрієнно на 1-й та 8-й дні). Враховуючи досить велике дозове навантаження, можливість розвитку ускладнень, які потребують переривання курсу опромінювання, було вирішено не проводити ХПТ паралельно з опромінюванням.

Після закінчення повного курсу ДПТ (2 етапи) проводили повторний блок «модифікованої» САФ. Наступні блоки ХПТ проводили кожні 4 тижні. Загальна кількість блоків ХПТ складала від 3 до 6.

Незважаючи на активну місцеву протизапальну терапію, проведення неoad'ювантної ХПТ, імовірно в першу чергу, зарахунок застосування доксорубіцину, суттєво збільшувало відсоток та тяжкість променевих дерматитів. Так, вологі дерматити з ерозіюванням (III ступінь) спостерігались у 6 (21, 43%) хворих з 28, дерматити II ступеня – у 12 (42, 85%), I – у 10 (35, 71%). У контрольній групі за ступенем тяжкості дерматитів хворі розподілилися таким чином: III ступінь – 2 пацієнтки (10%), II ступінь – 6 (30%), I ступінь – 12 (60%).

Усім хворим протягом опромінювання було рекомендовано дотримуватися гігієнічних рекомендацій:

уникати як перегрівання, так і переохолодження, підвищеної інсоляції та парфумованих кремлів;

для миття опроміненої поверхні шкіри використовувати м'яке (дигяче) мило, теплу воду та ніжно витиратися м'яким рушником;

змасувати опромінену ділянку шкіри маззю з метилурацилом, етонієм;

без потреби не використовувати пластирі та/або бинти; якщо ж на ділянці шкіри, що піддає піддію опромінювання, є пластир, його потрібно обережно відмотати та видалити;

уникати травмування опромінених ділянок шкіри.

Слід пам'ятати, що адекватна профілактика гострої променевої реакції – епітелііту – є важливою ланкою профілактики пізнього променевого ускладнення з боку шкіри – дерматофіброзу.

Променеві епітелііти, як правило, потребують

місцевого лікування. В гострий період доцільним є призначення протизапальних засобів – мазі етонію, метилурацилової мазі, пектинового гідрогелю, проліпікових аерозолів («Лівіану», «Пантенолу» та ін.), шипшинової або обліпихової олії. Після ліквідації набряку та запалення застосовують засоби, що стимулюють регенерацію (гель «Солкосерил», пектиновий гідрогель, 0,5%-вий розчин галаскорбіну тощо). Залежно від ступеня тяжкості проявів запальних змін при гострому променевому епітелііті рекомендовано використання таких лікувальних засобів:

I ступінь: лінімент гале, мазь етонію, мазь із метилурацилом 4–6 разів на день; суміш оливкової та обліпихової олій, шипшинова олія 4–6 разів на день; примочки з настоями календули, рум'янки, звіробою 4–6 разів на день;

II ступінь: дрлікарських засобів, які використовують при I ступені, додають мазі з вітамінами А та Е, що стимулюють епітелізацію і мають антиоксидантні властивості («Мульзин А, Е», «Каротолін»), а також протиопікові аерозолі – «Лівіан», «Пантенол» та ін.;

III ступінь: протиопікові аерозолі «Лівіан», «Пантенол» та ін.; мазі з глюкокортикоїдами «Лоринден», «Флуцинар» 1–2 рази на день; вітамінні мазі «Мульзин А, Е», «Каротолін»; примочки з настоями календули, рум'янки, звіробою 4–6 разів на день; в репаративному періоді – мазь або гель «Солкосерил», «Актовегін», примочки з 0,5%-вим розчином галаскорбіну;

IV ступінь: протиопікові аерозолі «Лівіан», «Пантенол» та ін.; при утворенні виразки – мазі з протеолітичними ферментами «Вобемугос» або «Труксол» 3–4 рази на день; мазі з антибіотиками «Левомеколь», «Бактробан», «Гіоксизон», «Фастин», тетрациклінова або ерипроміцинова мазь; обробка антисептичними розчинами – 0,02%-вим розчином фурациліну, 0,02%-вим розчином декаметоксину, 0,5%-вим розчином хлортексидину; системне застосування антибіотиків широкого спектра дії, сульфаніламідів, протигрибкових препаратів; системне застосування глюкокортикоїдів: преднізолону 0,5 мг/кг або дексаметазону 0,05 мг/кг; хірургічне видалення некротичних тканин (при необхідності); в репара-

тивному періоді – мазь або гель «Солкосерил», «Актовегін», примочки з 0,5%-вимрозчином галаскорбіну.

Після завершення епітелізації потрібно проводити профілактичні заходи з огляду на можливий розвиток дерматофіброзу (пізня променева реакція, що виникає у 10% випадків через 10 місяців – 14 років після опромінювання). З цієї метою призначають прямі та непрямі антикоагулянти (місцево), спазмолітики (но-шпа, нікотинакислота), (місцево), застосування мазі «Вобе-Мугос» тричі на день.

Таким чином, гострі та пізні променеві ускладнення з боку шкіри та підшкірної жирової клітковини є патологічними проявами, що значно погіршують якість життя онкологічних хворих на фоні та в різні терміни після проведення променевої терапії. Застосування лікувально-профілактичного комплексу як під час проведення опромінювання, так і після нього, дозволяє ліквідувати негативні явища, пов'язані з розвитком променевого епітелітиту та формуванням дерматофіброзу. Поліпшення якості життя онкологічних хворих є прямим наслідком ліквідації симптомів гострих та пізніх променевих уражень шкіри.

Література

1. Perez C.A., Brady L.W. (Eds) *Principles and Practice of Radiation Oncology* // Philadelphia: J.B. Lippincott. – 1993. – P. 2418.
2. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
3. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных / Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и др. – К.: Здоров'я, 1989 – 184 с.
4. LENT SOMA tables // *Radiother. Oncol.* – 1995. – Vol. 35. – P. 17–60.
5. Radiotherapy Oncology Group // *Practical guidelines for clinical trials*, 1987. – P. 38–39.

О.С. Бондарук, В.С. Іванкова,
Г.М. Шевченко, О.В. Пономарьова

*Інститут онкології АМН України (Київ),
Інститут експериментальної патології
онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
АМН України (м. Київ)*

Комплексна профілактика й корекція променевих ентеритів та ентероколітів при консервативному лікуванні гінекологічних пухлин

Complex prevention and correction of radiation enteritis and enterocolitis during conservative treatment of tumors of female reproductive system

Епітелій кишечника є однією з найбільш радіочутливих систем організму. Променеві ентерити та коліти як функціональні розлади кишечника можуть виникати вже при дозі 10 Гр (при стандартному фракціонуванні щоденно 2 Гр 5 разів на тиждень). Враховуючи, що терапевтична доза для більшості пухлин черевної порожнини лежить у межах 50–75 Гр, ураження кишечника різного ступеня вираженості спостерігаються у 70–100% хворих [1, 2]. Прояви променевого ентероколіту залежать від певних факторів – разової дози та режиму фракціонування опромінення, об'єму неушкодженого кишечника, який потрапляє в зону опромінювання, застосування супровідної хемотерапії, індивідуальної радіочутливості хворих, їх загального стану (наявності попередніх оперативних втручань, гіпертонії, цукрового діабету).

Лікування променевих ентеритів у залежності від ступеня тяжкості може тривати, за даними різних авторів, від 4–5 днів до 3–4 тижнів. Крім того, 5–15% ентеритів може переходити в хронічну форму [1, 3].

Отже, особливу увагу слід приділяти дієтичній корекції та профілактичним заходам при опромінюванні черевної або тазової порожнини.

Дієтична корекція.

Руйнування кишкових ворсинок під впливом опромінювання призводить до зниження або втрати ферментативної активності, в першу чергу, активності лактази. Відсутні дані про те, що дієта зі зниженим вмістом лактози запобігає розвитку променевих ентеритів, але дієта з вилученням молочних продуктів, зниженим

вмістом жирів та клейковини є ефективним симптоматичним лікуванням [4]. Слід відзначити, що, незважаючи на розвиток діареї, при променевих ураженнях кишечника перевагу віддають ентеральному харчуванню над парентеральним, оскільки це допомагає збереженню функціональної та імунологічної активності клітин кишечника. Крім того, за даними Silvain C. та співавт. [5], застосування лише парентерального харчування при ентеритах може збільшувати кількість рецидивів ентериту в майбутньому — майже в половини хворих протягом двох років.

При променевих ентероколітах рекомендують вилучити такі харчові продукти: молоко та молочні продукти за винятком сирів і йогуртів; горіхи; хліб з борошна грубого помолу; жирну та жарену їжу; свіжі та сухі фруктові соки (особливо сливовий); сирі овочі; кондитерські вироби; стеїні та прянісі; шоколад, кавута чай; алкоголь і тютюн. Їжу слід вживати, підігрітаю до температури 18–20 °С. Щодобове споживання рідини має становити не менше 3000 мл. При цьому перевагу слід надавати гідрокарбонатним мінеральним водам. Позитивно впливає також застосування пектинів, рису, рисового відвару та інших обволікаючих засобів.

Клінічно променеві ураження кишечника проявляються, насамперед, діареєю, яка може супроводжуватися болем, порушенням апетиту аж до анорексії, диспептичними явищами у вигляді метеоризму, нудоти, блювання, тенезмів. Залежно від вираженості цих симптомів виділяють чотири ступеня променевих реакцій за шкалою EORTC/RTOG [6, 7] (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group):

Тонкий кишечник:

1-й ступінь — анорексія із втратою ваги тіла < 5%; нудота, що не потребує призначення антиеметиків; абдомінальний дискомфорт без призначення парасимпатолітиків та аналгетиків;

2-й ступінь — анорексія із втратою ваги тіла на 5–15%; нудота, що потребує призначення антиеметиків; біль у животі з необхідністю призначення аналгетиків;

3-й ступінь — анорексія із втратою ваги тіла > 15% або необхідність застосування назогастрального зонда для харчування; нудота та

блювання, що потребують призначення антиеметиків, або необхідність застосування назогастрального зонда для харчування чи парентерального харчування; біль, незважаючи на призначення аналгетиків; мелена; метеоризм (при рентгенографії — роздуті петлі кишечника);

4-й ступінь — заворот кишок, підгостра або гостра кишкова непрохідність; перфорація; шлунково-кишкова кровотеча, що потребує гемотранфузії; біль у животі, що потребує газовідвідної трубки для декомпресії.

Товстий кишечник:

1-й ступінь — зміни частоти та характеру випорожнень, що не потребують медикаментозної корекції;

2-й ступінь — діарея, що потребує призначення парасимпатолітиків; біль у животі з необхідністю призначення аналгетиків;

3-й ступінь — діарея, що потребує призначення парентерального харчування; біль у животі, незважаючи на призначення аналгетиків; мелена; метеоризм (при рентгенографії — розтягнуті петлі кишечника);

4-й ступінь — заворот кишок, підгостра або гостра кишкова непрохідність; перфорація; шлунково-кишкова кровотеча, що потребує гемотранфузії; біль у животі або тенезми, що потребують газовідвідної трубки для декомпресії.

Ми проаналізували частоту виникнення та особливості перебігу променевих ушкоджень тонкого й товстого кишечника при терапевтичному опроміненні гінекологічних пухлин у 96 жінок, які отримували лікування у відділенні променевої терапії Інституту онкології. На основі отриманих даних були розроблені системні мультимодальні підходи до профілактики лікування променевих ентеритів та ентероколітів і проведена клінічна апробація запропонованих заходів.

Ізольовані ентерита та коліти при проведенні променевої терапії трапляються досить рідко, а схожість патогенетичних механізмів виникнення ураження зумовлює ідентичність терапевтичних впливів.

При 1-му ступені токсичності немає необхідності в медикаментозній корекції. Як правило, достатньою є описана вище дієтична корекція та застосування слизових відварів (відвар

сім'яньону, відвар, мусита киселі на основі крохмалю) .

При 2-му ступені проводять таку медикаментозну терапію:

дієтична корекція (див. вище) ;

вживання не менш, ніж 2500–3000 мл рідини;

обволікаючі та адсорбівні засоби (каопектат – 30–60 мл після кожної дефекації) ;

сметта – 1 пакетик 3–4 рази на день ; активоване вугілля ; рослинні обволікаючі засоби ;

засоби, що безпосередньо впливають на моторику кишечника та гальмують пропульсивні скорочення (імодіум – лоперамід у гідрохлорид, синтетичний антидіарейний препарат у рекомендованій початковій дозі : 2 капсули (4 мг) кожні 4 години з наступним прийомом 1 капсули після кожного неоформленого випорожнення, добова доза не повинна перевищувати 16 капсул ; реасек – по 1–2 таблетки 3 рази на день до нормалізації дефекації) ;

антихолінергічні та спазмолітичні засоби (лomotил – дифеноксилату гідрохлорид та атропіну сульфат, звичайна доза 1–2 таблетки кожні 4 години при необхідності, не більше 8 таблеток протягом 24 годин ; дозу коригують залежно від індивідуальної чутливості та вираженості діареї) .

При 3-му ступені додатково до описаного при лікуванні ентероколіту 2-го ступеня застосовують інгібітори парасимпатичної нервової системи та адренергічні засоби (платифіліну гідротартрат по 0,003 г 3 рази на день або 0,2 %-вий розчин по 0,5–1,0 мл підшкірно 2 рази на день ; ефедрин по 0,025 г 3 рази на день ; холестирамін – 3–4 г 4 рази на день в 1/4 склянки води ; білігнін – по 1–2 чайних ложки 3 рази на день до їжі) .

Крім того, належить проводити активну пероральну регідратацію (регідрон) та парентеральну регідратацію – розчини глюкози та декстрози з аскорбіновою кислотою – 600–800 мл щоденно, розчини електролітів (дисоль, трисоль, ацесоль) – 800–1000 мл щоденно.

При 4-му ступені токсичності протягом кількох днів проводять активну консервативну терапію, яка включає обволікаючі та адсорбівні засоби (див. вище) ; ліки, що безпосередньо впливають на моторику кишечника та гальмують пропульсивні скорочення (імодіум,

реасек) ; інгібітори парасимпатичної нервової системи та адренергічні засоби ; препарати, що сприяють виділенню з калом жовчних кислот (холестирамін, білігнін) ; пероральну регідратацію (регідрон) та парентеральне харчування, яке включає розчини амінокислот (поліамін, інфезол, аміноплазмол) – 400–500 мл через день ; жирові емульсії (ліпофундін) з есенціалем – 100–200 мл 1–2 рази на тиждень ; розчини глюкози та декстрози з аскорбіновою кислотою – 800–1000 мл щодня ; розчини електролітів (дисоль, трисоль, ацесоль) – 1000–1200 мл щоденно.

У разі неефективності консервативних заходів виконують оперативні втручання та екстракорпоральну детоксикацію.

Після купірування гострих проявів доцільним є проведення комплексу реабілітаційних заходів : протеолітичні ферменти коротким (1,5–2 тижні) курсом ; лінекс за схемою ; бактисубтил – 1 капсула 2–3 рази на день за 1 годину до їжі ; хілак 40–60 крапель 3 рази на добуду під час їжі протягом місяця.

Враховуючи порушення всмоктування вітамінів та мікроелементів у періоді реконвалесценції, слід застосовувати комплекс вітамінів та харчових добавок.

При різних ступенях тяжкості ентероколіту, за винятком першої, як правило, є доцільним застосування антиеметиків. Починати слід із традиційних, таких як метоклопрамід (церукал) . У разі необхідності призначають більш сильні, наприклад, ондансетрон (зофран) та тропісетрон (навобан) .

Після стихання гострих проявів променевих ентероколітів показано проведення сезонних (весною та восени) курсів протизапальної терапії : ромазулан або настій ромашки 3 рази на день за 40–60 хвилин до їжі протягом місяця, но-шпа 0,04 г перорально 3 рази на день за 40 хвилин до їжі протягом місяця.

Таким чином, профілактика, лікування та реабілітація хворих із променевими ентероколітами – досить складне завдання, яке потребує мультиmodalних підходів.

Слід пам'ятати, що оцінка реальної частоти та вираженості променевих ентеритів є велими проблематичною внаслідок застосування різними дослідниками різних класифікацій та градацій проявів. Крім того, якщо в англо-

мовній літературі існує загальне поняття «токсичності» – гострої та пізньої (відповідно *acute toxicity* та *late toxicity*) здриг чіткими визначеннями термінів, то в україномовних публікаціях застосовують два терміни – променеві реакції та променеві ушкодження. Відсутня також загальноприйнята класифікація та шкала для оцінки ступеня вираженості реакцій. Нам здається доцільним адаптувати дані відповідно до загальноприйнятих міжнародних класифікацій. При цьому терміну «променеві реакції», можливо, відповідатимуть прояви токсичності з 1-го по 3-й ступінь, а променевим ураженням – токсичність 4-го ступеня.

Література

1. Perez C.A., Brady L.W. (Eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. – Philadelphia: J.B. Lippincott. – 1993. – P. 2418.
2. Alimentary tract. In: Fajardo L.F.: *Pathology of Radiation Injury*. – New York: Masson Publishers. – 1982. – P. 47–76.
3. Hungness E.S., Fischer J.E. // *Curr. Surg.* – 2000. – Vol. 57, № 6. – P. 573–577.
4. Classen J., Belka C., Paulsen F. et al. // *Strahlenther. Onkol.* – 1998. – Vol. 174. – P. 82–84.
5. Silvain C., Besson I., Ingrand P. // *Dig. Dis. Sci.* – 1992. – Vol. 37, № 7. – P. 1065–1071.
6. LENT SOMA tables // *Radiother. Oncol.* – 1995. – Vol. 35. – P. 17–60.
7. Radiotherapy Oncology Group // *Practical guidelines for clinical trials*. – 1987. – P. 38–39.

Л.О. Гайсенюк

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України
(Харків)

Гематологічні аспекти ускладнень променевої та цитостатичної терапії в онкологічних хворих

Hematological aspects of radio- and cytostatic therapy in cancer patients

Сучасна онкологія характеризується широким діапазоном терапевтичних впливів. Серед них променева терапія в різних модифікаціях і цитостатична терапія пухлин набувають усе важливішого клінічного значення. Механізм ушкоджувальної дії опромінення і різних груп існуючих хемопрепаратів на пухлинну клітину різний, а ознакою, що їх поєднує, служить зумовлений ними цитостатичний ефект. Виходячи з цього, всі види іонізуювального випромінювання, так само як і протипухлинні препарати, у даний час відносять до так званих цитостатичних факторів.

У зв'язку з тим, що, за сучасними уявленнями, пухлинна клітина за своїми біохімічними властивостями і будовою клітинних компонентів відрізняється від здорової лише кількісно, неминучим є ушкодження нормальних анатомічних структур організму зазначеними цитостатичними факторами. Це стосується, насамперед, клітин органів і систем, які мають високу проліферативну активність – елементів кісткового мозку, епітелію травного тракту, шкіри, волоссяних фолікулів, що знають ушкоджувальної дії опромінення й цитостатиків більшою мірою.

Виходячи зі сказаного вище, відмітною рисою лікування пухлин є близька сполученість лікувального та токсичного ефектів променевої і хемотерапії. Оскільки опромінення при його терапевтичному застосуванні має, як правило, локальний характер, а існуючі методи рентгенопомітної підготовки з розрахунком доз на пухлину та навколишні тканини і з застосуванням фігурних полів опромінювання і захистом нормальних тканин забезпечують мінімальне ушкодження навколишніх здорових тканин, проведення променевої терапії онкологічним хворим супроводжується значно менш вираженими ускладненнями порівняно з хемотерапією. Відсутність специфічної дії існуючих хемопрепаратів відносно пухлинних клітин, а також їх низький терапевтичний індекс, тобто інтервал між максимально переносною та токсичною дозами, забезпечують широкий діапазон побічних дій хемотерапії. В організмі людини практично немає жодної анатомічної структури, що тією чи іншою мірою не піддавалася б токсичній дії цитостатиків.

Важливою відмітною рисою йонізуювального випромінювання від більшості цитостатичних препаратів є їх неоднаковий інгібуючий вплив на різні фази клітинного циклу в органах-мішенях.

Променевий фактор практично однаково уражує спочиваючі клітини (фаза J_0), причому, якщо до інтерфазної загибелі, та проліферуючий пул, коли клітина знаходиться в циклі (фази G_1 , S , G_2 , M), тоді як цитостатичні препарати традиційно розділяються за переважним впливом на ці два принципи у різні стани клітини [1]. Клінічні прояви променевого ушко-

дження тканин багато в чому збігаються з побічними ефектами хемотерапії, так що можна говорити про радіоміметичну дію багатьох цитостатиків. Це стосується, насамперед, первинної еметичної реакції, ураження кісткового мозку, слизових оболонок ротоглотки (мукозит), травного тракту (виразково-некротична ентеропатія) та шкідливих додатків.

Як уже зазначалося, найуразливішими для проявів токсичної дії, як променевої, так і хемотерапії, є клітини кісткового мозку. Цей обумовлює найбільше ураження апарату кровотворення даним видом лікування. Гематологічну токсичність в онкологічних хворих, які одержують променево та хемотерапію, зареєстровано, за даними різних авторів, у 16–57% випадків.

Застосування хворим локального опромінювання в терапевтичних дозах приводить до менших кількості й вираженості гематологічних ускладнень. Проте вивчення стану кровотворення у хворих в умовах променевої терапії привертає увагу дослідників. Так, Л.Н. Потульніцька (1990) [2], В.В. Холінта співавт. (1991, 1992) [3, 4], І.А. Степанова (1996) [5] описують розвиток лейкопеній у хворих на рак грудної залози, легень та лімфогранулематоз, лікованих опромінюванням за стандартними методами, в 22–34% випадків. Вивчаючи кровотворення при локальному фракціонованому опромінюванні організму в хворих на лімфогранулематоз, С.Д. Іванов (2000) [6] виявив зниження кількості лейкоцитів на 67–42 і 29–27% у залежності від їх вихідного рівня (в першому випадку лікування починали на фоні лейкоцитозу).

В одному з перших досліджень кісткового мозку на фоні променевого лікування у хворих такими локалізаціями пухлин, що випромінювання торкалося основних плацдармів кровотворення – грудни, хребта (А.І. Дворецький, 1969) [7], було показано, що вже після відносно низьких доз опромінення (>1, 75–3 Гр) зменшувалася кількість нормобластів, гальмувався мієло- і лімфопоєз. Зі збільшенням дози опромінення до 30 Гр спостерігали виражену редукцію клітин червоного і білого ряду і поступову тенденцію до гіпоплазії опроміненого кісткового мозку. При цьому майже цілком зникали нормобласти, мієлобласти та прмієлоцити.

Динамічне дослідження кісткового мозку протягом усього курсу променевого лікування показало, що після опромінення в дозі >10 Гр виникають порушення в процесі розподілу клітин, з'являються велетенські форми і починається убування клітинних елементів. При впливі дозою >20 Гр спостерігається ретикуло-плазматична реакція, що наростає в міру збільшення дози, до >50 Гр у опроміненому кістковому мозку переважають процеси фіброзу, а кровотворна тканина заміщується жировою.

Досить цікаві дані наводять дослідники, які по смертно вивчали кістковий мозок у 58 хворих, що одержували променево терапію: у 47 випадках опромінений кістковий мозок був гіпо- або апластичним, тоді як у неопроміненніх ділянках кровотворної тканини лише в 6 хворих виявлено гіпоплазію, причому у 50 з них поряд із променевою терапією застосовували цитостатики (Bocher та співавт., 1999).

У цілому наведені експериментальні та клінічні дані свідчать про ушкоджувальну дію випромінювання і цитостатичних препаратів на систему гемопоєзу, яка зумовлює розвиток крові гемоцитопеній, що обмежує можливості проведення онкологічним хворим протипухлинних заходів. Для розуміння особливостей і характеру мієлодепресій зазначеного генезу, які зумовлюють час появи, глибину та вираженість гематологічного синдрому, поширеність паростками гемопоєзу, необхідне знання основних закономірностей нормального кровотворення і механізмів його порушення при впливі мієлотоксичних факторів.

В основі патогенезу мієлодепресій променевого або цитостатичного генезу лежить деструктивний процес у кістковому мозку з переважним ушкодженням клітин, що мають високу проліферативну активність – стовбурових і комітованих клітин-попередників окремих паростків кровотворення, що викликає зменшення або припинення продукції і функціонування клітин крові. Розвиток деструктивних змін і підвищена загибель кровотворних клітин супроводжуються посиленням процесу кровотворення, однак до певної межі, за якою дегенеративно-деструктивні процеси починають переважати над процесами регенерації. Не тільки висока проліферативна активність клітин, але навіть більшою мірою, швидке їх від-

новлення визначає виснаження клітинної популяції в умовах токсичного впливу. Чим менша тривалість природного життя функціонуючих клітин, тобто чим більша швидкість відновлення, тим швидше настає виснаження популяції. Оскільки в більшості випадків стовбурова субпопуляція кісткового мозку ушкоджується частково, настання токсичної дії цитостатичних факторів визначається співвідношенням часу, необхідного для відновлення цієї клітинної популяції, і часу природного убування функціонуючих клітин.

При всій подібності механізмів порушень гемопоезу, що виникають під впливом опромінення або хемопрепаратів, у їх прояві існує ряд відмінних рис. Так, якщо вираженість мієлодепресії, яка розвинулася під впливом цитостатичних агентів, залежить, в основному, від разової та сумарної доз препарату й ритму його введення, то при впливі йонізуючої радіації важливого значення набувають такі фактори, як характер випромінювання, тривалість його дії, локальність або тотальність опромінення, потужність дози, величина осередкової та інтегральної доз і т. ін. Деякі автори прагнуть знайти якісь-небудь особливості впливу на організм того чи іншого радіонукліда або зовнішнього опромінювання. Тим часом, при дії різних джерел іонізуючої радіації на кровотворний апарат у ньому відбуваються однотипні зміни. При розвитку деструктивно-дегенеративного процесу в кістковомозковій тканині, в першу чергу, потерпають лімфоїдний і гранулоцитарний паростки гемопоезу, потім – мегакаріоцитарний і найпізніше – еритроцитарний. Зазначена послідовність процесу є загальнобіологічною і призначній вираженості деструктивних змін у кровотворній тканині за хронічного променевого впливу залежить від переважної спрямованості диференціації поліпотентних клітин кісткового мозку в бік червоного паростка як найбільш важливого в забезпеченні вітальних потреб організму.

Найважливішою особливістю гемопоетичної системи є здатність до спонтанного відновлення при патологічних впливах. Джерелом регенерації кісткового мозку є збережені стовбурові поліпотентні клітини, здатні диференціюватися в напрямку всіх паростків гемопоезу – так звана фракція розмноження та диференціювання.

Основну роль у відновленні кісткового мозку відіграють циркулюючі в крові стовбурові клітини, тому великого значення надають їх міграції і розселенню нових ділянок кісткового мозку, що приводить до розширення плацдарму кровотворення. У відновленні кровотворення пусковим механізмом регуляції проліферативної активності. Показано, що швидкість проліферації перевищує норму після патологічного впливу, який спустошує кістковий мозок, і зменшується з ростом кількості кістковомозкових клітин. Це дає підстави припустити, що саме чисельність клітин або їх концентрація в гемопоетичній тканині є регулятором проліферативної активності. Не менш важливим механізмом у відновленні гемопоезу є регуляція виходу зрілих гемопоетичних клітин у кров'яне русло. Дану регуляцію здійснюється за принципом зворотного зв'язку: відхилення рівня гранулоцитів крові в менший бік приводить до збільшення темпів надходження їх із кісткового мозку. Характер реакції останнього на зміну концентрації гранулоцитів у крові істотно залежить від швидкості та величини зміни гранулоцитарного пулу. Після неглибокої лейкопенії, що розвивається повільно, рівень числа гранулоцитів поступово повертається у вихідний нормальний стан, а після різкої та глибокої лейкопенії відзначається порівняно тривалий лейкоцитоз.

В Інституті медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України протягом багатьох років вивчали гематологічні ускладнення променевої та хемотерапії в онкологічних хворих за допомогою розробленого комплексу клініко-гематологічних та інструментальних засобів. Проведені дослідження дозволили представити опис гемопоезу в онкологічних хворих на організмовому, органному, клітинному, субклітинному та молекулярному рівнях.

Аналіз клінічних проявів ускладнень гемопоезу в понад 300 онкологічних хворих, проведений залежно від вираженості гемоцитопеній за бальною системою згідно з рекомендаціями ВОЗ, показав збільшення частоти суб'єктивних і об'єктивних симптомів у хворих із посиленням тяжкості цитопеній.

Вираженість клінічних проявів порушень кровотворення, які виникають в онкологічних

хворих у процесі проведення променевої і хемотерапії, залежить від ступеня пригніченості окремих ростків гемопоєзу, що підтверджують дані морфологічних досліджень. Частота розвитку основних клінічних синдромів порушень гемопоєзу — інфекційних ускладнень, геморагічного синдрому, ентеропатії — зростає із збільшенням глибини гемоцитопеній від 1 (кількість лейкоцитів $3,9-3,0 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоцитів — $90,0-75,0 \cdot 10^9/\text{л}$) до 4 (кількість лейкоцитів менша від $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоцитів — менша від $25,0 \cdot 10^9/\text{л}$) балів. За гемодепресії в 4 бали у хворих можливі летальний кінець на фоні розвитку зазначених клінічних синдромів.

Морфологічні дослідження стану гемопоєзу в пацієнтів у процесі проведення імпреневої хемотерапії виявили певні особливості й закономірності порушень та кровотворного апарату, спричинених впливом лікування.

Аналіз даних морфологічного складу периферичної крові, проведений у 350 хворих у динаміці променевої і хемотерапії, показав, що в усіх групах хворих, незалежно від локалізації пухлинного процесу та виду лікування, закономірно знижується кількість лейкоцитів. Для хворих, яким було проведено променеву терапію, характерне придушення лімфоїдного ростка кровотворення, що свідчить про зниження у 2–3 рази абсолютної кількості лімфоцитів наприкінці лікування, а в хворих, яких лікували цитостатиками, більш пригнічується гранулопоєз: кількість нейтрофілів на кінець лікування зменшується на 36–47 % порівняно з вихідними величинами.

У хворих, які пройшли повторні курси хемотерапії, вираженішим було пригнічення лейкопоєзу, в основному за рахунок гранулоцитів, лейкопенія розвивалася з 3-го тижня лікування, а кількість гранулоцитів знижувалася на 40 %.

Разом з тим слід відзначити відмінності індивідуальних реакцій з боку гемопоєзу на лікування в окремих хворих. Наприклад, під час проведення курсу променевої терапії лейкопенія зафіксована у 32 % хворих, під час первинного курсу хемотерапії — у 40 %. У процесі повторного курсу хемотерапії відсоток ускладнень гемопоєзу зростає до 62 %, співвідношення між різними рівнями лейкопенії змінювалось у бік поглиблення. Серед хворих на лей-

копенії зростає також відсоток пацієнтів із поєднанням лейко- та тромбоцитопенії з 46 % при первинному курсі хемотерапії до 63 % — при повторному.

Зрушення гематологічних показників у обстежуваних пацієнтів у динаміці променевої та хемотерапії відбилися у змінах кісткового мозкового кровотворення, виявлених під час морфологічного дослідження.

Аналіз даних мієлограм у 65 хворих після курсу променевої або цитостатичної терапії дав можливість виявити певні зміни залежно від виду лікування, інтенсивності впливу, накопичених доз опромінення або цитостатиків.

У групі хворих на рак грудної залози після курсу променевої терапії великими фракціями клітинність кісткового мозку знижувалася не набагато — $41,7 \pm 8,76 \cdot 10^9/\text{л}$, мієлограма була представлена всіма елементами гемопоєзу з нормальними відсотковими співвідношеннями між ними.

В умовах дробнофракціонованого режиму опромінювання змінив кістковому мозку були вираженими. Клітинність становила в середньому $38,02 \pm 8,08 \cdot 10^9/\text{л}$, відсоток недиференційованих клітин збільшувався до 5,44 %. Лейкоеритробластичне співвідношення зросло до $5,34 \pm 0,961$, що свідчить про звуження еритроїдного ростка гемопоєзу. Спостерігалося деяка затримка визрівання клітин гранулоцитарного ряду, що проявилось збільшенням (до $0,877 \pm 0,22$) індексу визрівання гранулоцитів. Мегакаріоцитарний росток було збережено.

Вираженішими були зміни у хворих після курсу цитостатичної терапії. Кількість ядровмісних клітин кісткового мозку коливалася у вузьких межах — $13,2-47,6 \cdot 10^9/\text{л}$, становлячи в середньому $22,18 \pm 6,05 \cdot 10^9/\text{л}$. Відсоток недиференційованих клітин збільшувався до 7,04 %, лімфоцити становили 13,02 %. На фоні зниження абсолютного вмісту ядровмісних елементів лейко- та еритробластичного ряду виявлялося виражене пригнічення гранулоцитарного ростка гемопоєзу: кількість молодих клітин цього ряду була досить невеликою, відзначалася затримка їх визрівання зі збільшенням відповідного індексу до $0,983 \pm 0,06$. Еритроїдний росток був звужений до 13,26 %, при затримці визрівання ери-

троїдних елементів на стадії базофільних або поліхроматофільних еритробластів. Лейкоеритро стівідношення становило $6,44 \pm 1,007$.

У більшості хворих даної групи гістологічне дослідження кісткового мозку вимальовувало картину малоклітинного кісткового мозку, що являв собою набрятку, подекуди фіброзну строму з масою жирових включень, збідненням клітинних елементів. Мегакаріоцити зустрічалися зрідка.

Електронно-мікроскопічні дослідження ультраструктури клітинних елементів гемопоетичної тканини хворих показали, що характерними ознаками ураження від променевого і цитостатичного впливу є дегенеративні зміни вмітохондріях, мембранах, ендоплазматично-мурекулумі клітин з утворенням багатьох автофагічних тілець і лізосом. Встановлено, що вираженість порушень у даного контингенту хворих залежить від інтенсивності впливу, тобто при вищій дозі опромінення і цитостатичних препаратів зміни ультраструктури клітин глибші. Токсичний вплив хемопрепаратів на клітини кісткового мозку виявляється дужчим, ніж від впливу променевої терапії, і в ряді випадків призводить до повного розладу організмів клітин мієлоїдного ряду.

Виявлені органічні порушення ультраструктури клітин, в основному мієлоїдного ряду, узгоджуються з описаними вище результатами цитологічного обстеження пунктатів кісткового мозку.

З метою з'ясування можливості прогнозування лейкопеній за даними гемограмі деякими показниками захворювання в 573 хворих проведено кроковий дискримінантний аналіз із пакета програм ВМДР. Установлено, що класифікаційно цінними для прогнозування гематологічної переносності протипухлинної терапії в інтервалах $< 3,0 \cdot 10^9 / \text{л} > 3,0 \cdot 10^9 / \text{л}$ лейкоцитів крові були такі параметри: а) кількість проведених курсів променевої та хемотерапії; б) кількість нейтрофілів до початку лікування; в) стадія захворювання; г) вихідна кількість моноцитів. За допомогою названих показників одержано дві дискримінантні функції, що дають змогу визначити ймовірність віднесення хворого до однієї із зазначених вище груп. Установлено, що вихідний рівень лейкоцитів крові при прогнозуванні лейкопеній у процесі проведення повторних курсів хемоте-

рапії вирішального значення немає, як, зокрема, й інші вищезазначені показники.

Віднесення хворого до однієї з виділених груп визначається великим розрахунковим значенням ймовірності. При високій ($> 75\%$) вірогідності віднесення хворого до групи ризику ($3,0 \cdot 10^9 / \text{л}$ лейкоцитів) слід проводити коригувальну терапію з подальшим перерахуванням цього значення за формулами.

Дані, одержані при скінциграфії кісткового мозку з ^{111}In -цитрином у онкологічних хворих, дозволяють зробити висновок, що проведення протипухлинної терапії супроводжується зниженням функціональної активності кісткового мозку. Однак це не завжди приводить до порушення репродукції елементів гемопоезу з розвитком гемоцитопенії внаслідок компенсаторного розширення плацдарму кровотворення через появу його осередків у метастатичних довгих трубчастих кістках. Тому виявлення на скінциграмах зон кровотворення в метастатичних плечових і ступневих кістках під час радіонуклідного дослідження кісткового мозку з ^{111}In -цитрином можна розглядати як сприятливий прогностичний ознаку, що дозволяє розраховувати на компенсацію функції кровотворної системи в процесі протипухлинного лікування. Зниження рівня накопичення РФП в основних зонах кровотворення за відсутності ознак розширення його плацдарму свідчить про глибоке пригнічення кістково-мозкового кровотворення, що спричиняє тимчасову або постійну відмову від протипухлинної терапії та корекцію виявлених порушень.

Біохімічними дослідженнями доведено, що в процесі проведення променевої та хемотерапії онкологічним хворим виникають структурні ушкодження генетичного апарату лейкоцитів периферичної крові, частота виявлення яких зростає з накопиченням дози опромінення або цитостатиків. Пригнічення синтезу ДНК у лейкоцитах периферичної крові, вірогідне в групі з ранніми порушеннями гемопоезу, є ранньою прогностичною ознакою розвитку в хворих лейкопеній.

При проведенні онкологічним хворим променевої та хемотерапії прогностичним тестом для оцінки порушень гемопоезу може бути сполучена різноспрямована зміна активності окисно-відновних ферментів – підвищення пероксидазної активності до 130–145 % або

зниження до 35–40 % на фоні дефіциту кальцію. Ці показники в комплексі з морфологічними даними можна використовувати як тести для диференційної діагностики депресії кровотворення неясного генезу.

В цілому розроблений в ІМР АМНУ комплекс клініко-лабораторних методів досліджень з використанням клінічних, морфологічних, радіонуклідних, біохімічних методів дає можливість поліпшити діагностику ускладнень гемопоєзу, які розвиваються внаслідок променевої і хемотерапії в онкологічних хворих, для оцінки глибини і спрямованості порушень, що виникають у кровотворному апараті, і своєчасності призначення коригуючої терапії.

Література

1. Кончаловский М.В. Цитостатическая болезнь // *Клин. онкогематол.* – М.: Медицина, 2001. – С. 496–501.
2. Потульницкая Л.Н. Угнетение гемопоэза при лучевой терапии некоторых злокачественных новообразований и его восстановление // *Поражение и восстановление кроветворения при острой лучевой болезни* – М.: Медицина, 1990. – С. 66–68.
3. Холин В.В., Карпова Л.И., Коврижкина Т.А. // *Мед. радиол.* – 1991. – № 2. – С. 22–25.
4. Холин В.В. и др. Динамика показателей периферической крови у онкологических больных в ходе проведения специфического лечения // *Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях* – СПб: Питер, 1992. – Т.15, № 8 – С. 27–32.
5. Степанова И.А. Обоснование зависимости гемодепрессивного эффекта от различных вариантов комбинированного лечения лимфогранулематоза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – 1996.
6. Иванов С.Д. // *Вопр. онкол.* – 2001. – № 2. – С. 129–135.
7. Дворецкий Л.И. // *Мед. радиол.* – 1969. – № 3. – С. 58–64.
8. Bocher W., Rolf W., Bauch I. // *Chem.* – 1999. – Vol. 35, № 12. – P. 134–144.

В.П. Івчук, Т.І. Чеботарьова,
Т.М. Валевахіна, Л.М. Синюшкіна,
Д.А. Лазар

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,

Київська міська онкологічна лікарня

Радіомодифікація пухлин слизової порожнини рота як фактор зменшення променивих реакцій при радіотерапії

Radiomodification of oral mucosa tumors as a factor for reduction of radiation reactions during radiotherapy

Променева терапія (ПТ) посідає одне з провідних місць у лікуванні онкологічних хворих. Її застосовують як самостійний метод, а також

ускладі комбінованого комплексного лікування. Оптимальна реалізація курсу ПТ дає стійке вилікування пухлинного процесу.

Однак мала широта відмінностей у радіочутливості пухлини та навколишніх нормальних тканин призводить до розвитку променивих реакцій, ушкоджень та ускладнень. За даними літератури, частота променевої патології коливається від 15 до 30 %. Цей показник складає 41,5 % [1], якщо термін спостереження 5 років і більше.

Уразі успішного вилікування пухлини променеві ускладнення суттєво знижують якість життя пацієнтів і можуть спричиняти інвалідність, а іноді й летальний кінець.

Отже, попередження виникнення чи зведення до мінімуму частотий тяжкості променевої патології є актуальною проблемою радіобіології та радіаційної онкології.

Оптимізація курсу радіотерапії (режимів фракціонування, дози з урахуванням радіобіологічних концепцій та математичних моделей), радіосенсибілізація пухлини, прогнозування ймовірності виникнення променивих реакцій та ускладнень, а також їх превентивне лікування сприятимуть зниженню частоти і тяжкості променевої патології.

Робота базувалася на проведенні аналізу 64 історій хвороби хворих на рак слизової оболонки рота II–III стадій. Вік обстежених коливався від 42 до 60 років. Метод променевого лікування, фракціонування, римопромінювання, дози планувалися в хворих з урахуванням локалізації процесу, стадії захворювання, гістоструктури та ступеня диференціювання пухлини.

У хворих із сумнівим прогнозом промінювання здійснювали радіосенсибілізацію пухлини. Всі пацієнти були поділені на 3 групи, в яких:

1 – радіосенсибілізацію виконували за допомогою внутріпухлинного введення метронідазолу (15 осіб);

2 – опромінювання поєднували із застосуванням гіпертермії (23 пацієнти);

3 – ПТ проводили без використання радіомодифікаторів традиційним фракціонуванням (контрольна група) (26 хворих).

У пацієнтів першої групи інтраутморальне введення 0,5 %-вого розчину метронідазолу проводили з розрахунку 0,4–0,6 мл/1 см³

пухлинної тканини за 15–20 хвилин до опромінювання. Кількість внутріпухлинних уведень складає, в середньому, 4–6 залежно від ступеня регресії пухлини. При дистанційних методах лікування введення метронідазолу здійснювали після підведення дози на осередок 10–20 Гр. У хворих, яких лікували поєднаною променевою терапією (ПТТ), радіосенсибілізацію виконували на другому етапі лікування.

Хворим другої групи гіпертермію проводили на апараті «Термотрон-РФ-8» (Японія) – високочастотній емкційній гіпертермічній установці з частотою 8 МГц двома електродами 2 рази на тиждень безпосередньо після сеансу ПТ. Пухлина нагрівалася до 41–42 °С. Кількість сеансів – 6–8.

Дистанційну променевою терапію (ДПТ) здійснювали на гамма-терапевтичних апаратах АГАТ-Р, РОКУС із разовою осередковою дозою (РОД) 2 Гр. Ритм опромінювання – 5 разів на тиждень.

Із 23 хворих, у яких застосовували терморадіотерапію, в 11 ДПТ проводили в режимі гіперфракціонування по 1,25–1,5 Гр 2 рази на день з інтервалом між сеансами опромінювання 4 години.

Контактну променевою терапію (КПТ) пацієнти отримували на апараті АГАТ-ВУ. Разова доза складала 3–5 Гр на глибину ложа (основи) пухлини. Ритм опромінювання – 2 рази на тиждень. Сумарну осередкову зону (СОД) підводили з урахуванням ступеня регресії пухлини і вираженості променевих реакцій.

Проведене дослідження показало, що в пацієнтів, які отримували ПТ у поєднанні з інтрамуральним введенням 0,5%-вого розчину метронідазолу чи гіпертермією, істотно підвищилася радіочутливість пухлин, що дозволило

зменшити СОД за курс лікування на 10–15 Гр (таблиця) порівняно з хворими, у яких радіотерапію виконували без радіосенсибілізації традиційним фракціонуванням. Разом з тим клінічний ефект (резорбція пухлини) був таким же, як і в контрольній групі. При цьому також спостерігалось зменшення частоти і ступеня вираженості променевих реакцій та уражень з боку нормальних тканин, останні краще піддаються купіруванню медикаментозними засобами.

Слід відзначити, що в 11 хворих, яким ДПТ проводили в режимі гіперфракціонування дози, ранні променеві реакції з боку слизової порожнини рота проявлялися на декілька днів раніше, а картина їх вираженості була незначно яскравішою порівняно з такими при стандартному фракціонуванні. Однак у цих пацієнтів не спостерігали індуративних набряків і фіброзів підшкірно-жирової клітковини підборідно-підщелепної ділянки. Це узгоджується з даними інших досліджень [2, 3].

Сухість уроті, незначні болі, зниження смакових відчуттів були, практично, у всіх хворих, але після закінчення ПТ в різні терміни ці функції відновлювалися. Нормалізацію слиновиділення в пацієнтів із радіосенсибілізацією пухлини відзначали через 2–3 тижні, в контрольній групі через 3–5 тижнів. Відновлення смакових відчуттів тривало 4–6 тижнів і 6–8 тижнів відповідно.

Катаральний епітеліт на обмежених ділянках слизової спостерігався практично у всіх хворих після підведення сумарної дози 32–36 Гр. Приблизно в 2/3 пацієнтів обстежуваних груп він трансформувався у зливний радіоепітеліт при дозі 60 Гр. А в 1/3 хворих катаральні зміни купірували медикаментозними засобами.

У контрольній групі при поглинутій дозі 65 Гр

Розподіл хворих на рак слизової порожнини рота залежно від наявності променевих реакцій та ушкоджень

Група хворих	Кількість хворих	Сумарні поглинуті дози, Гр	Променеві реакції та ушкодження (n), %				
			ксеростомія	катаральний епітеліт	зливний епітеліт	десквамативно-ерозивний епітеліт	індуративний набряк та фіброз підшкірно-жирової клітковини підборідно-підщелепної ділянки
Внутріпухлинна радіосенсибілізація	15	60–65	14 93,3	15 100	10 66,6	–	2 13,3
Гіпертермічна радіосенсибілізація	23	60–65	21 91,3	23 100	16 69,5	–	1 4,3
Контрольна група	26	70–80	26 100	26 100	26 100	4 15,3	8 30,7

ці патології було відзначено у всіх пацієнтів. Однак на завершення курсу радіотерапії в 4 осіб цієї групи розвинувся десквамативно-ерозивний епітеліт. Променева лікування при цьому вдалося завершити в усіх хворих.

Слід підкреслити, що мінус спостерігали десквамативно-ерозивного епітеліту в пацієнтів, яким проводили радіосенсибілізацію пухлини.

Через 4–6 місяців після завершення ПТ в частини хворих було зафіксовано наявність індуративного набряку та фіброз підшкірно-жирової клітковини підборідно-підчелепної ділянки. Індуративний набряк спостерігали в 3 пацієнток обстежуваних груп, а фіброз підшкірно-жирової клітковини – у 8 осіб із контрольної групи.

Профілактику променевих реакцій здійснювали через 8–10 днів від початку курсу радіотерапії, а в подальшому продовжували лікування ранніх проявів радіоепітеліту.

Було рекомендовано полоскання ротової порожнини 5 %-вим розчином ДМСО від 2–3 разів на день (при профілактиці) до 8–10 разів на день (при лікуванні). Полоскання розчином ДМСО чергували з полосканнями відварами трав. Проводили змазування слизової олією чи вершковим маслом 3–4 рази на день.

При виражених болях застосовували анестетики (особливо перед прийманням їжі). Дієта була щадною, харчування – вітамінізоване.

Відзначимо, що в хворих із радіосенсибілізацією пухлини проведення лікування променевих реакцій було більш ефективним, вони купірувалися на 10–12 днів раніше порівняно з контрольною групою.

Отже, застосування модифікаторів при радіотерапії є своєрідною профілактикою променевих реакцій та ушкоджень, що підвищує ефективність ПТ.

Радіомодифікація підвищує чутливість пухлини до променевого впливу та, відповідно, її локальний контроль.

При поєднанні ПТ із радіомодифікацією зменшується частота й ступінь вираженості променевих реакцій та ушкоджень.

Література

1. Мороз В. А. Комплексне використання лазерного випромінювання в терапії місцевих променевих уражень / Метод. рекомендації. – Харків, 1998. – 13 с.
2. Withers H. R. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1982. – Vol. 8. – P. 1807–1809.

3. Пилипенко М. І., Горбань Є. М., Мечев Д. С. // *УРЖ.* – 1999. – Т. VII, вип 4. – С. 451–454.

В. Б. Ковальов, І. Ф. Височина,
В. А. Проценко

Луганський клінічний онкологічний диспансер,
Луганський державний медичний університет

Ранні постпроменеві порушення серцевого ритму в хворих на рак грудної залози

Early post-radiation disturbances of the cardiac rhythm in patients with breast cancer

Постпроменеві кардіальні ускладнення – проблема, що виникає у зв'язку з використанням променевої терапії (ПТ) при деяких онкологічних захворюваннях органів в грудній клітці і середостіння [1, 2]. Особливо гостро ця проблема постає при лікуванні раку грудної залози (РГЗ), який в даний час превалює в структурі онкозахворюваності та для якого ПТ є одним із основних лікувальних заходів [3].

Останніми роками в хворих на РГЗ стала очевидною залежність високого рівня захворювань серця від проведеної їм ПТ. Так, в Україні в кожній 4-й хворій на РГЗ виявляють пізні постпроменеві зміни здорових тканин. З них 90% припадає на кардіальні ускладнення та пневмофібрози [4].

Фактори ризику серцевих ускладнень променевого лікування РГЗ – лівобічна локалізація (ЛЛ) пухлинного процесу та виконання схем ПТ, до яких входить опромінювання зон проєкції серця [5, 6].

У віддалені терміни після ПТ у хворих на РГЗ описані найрізноманітніші променеві ураження серця – міокардіальний фіброз, перикардити, ушкодження клапанів і коронарних артерій, порушення ритму й провідності [7–9].

У лікуванні хворих на РГЗ ПТ має подвійне значення: спочатку проявляється її позитивний вплив на загальну виживаність хворих за рахунок зменшення метастазування, далі, в міру формування пізніх постпроменевих уражень серця, цей ефект нівелюється через збільшення смертності від серцево-судинної патології [10]. Очевидно, що пізні, як правило, тяжкі, постпроменеві ушкодження серця у пацієнтів

із РГЗ являють собою фінальну стадію інших, спочатку оборотних змін, що мають непомітний перебіг, без особливих скарг [11]. Як показує аналіз літературних джерел, ці ранні, малосимптомні форми серцевих ускладнень ПТ РГЗ, вивчені значно менше, ніж пізні.

На наш погляд, вивчення ранніх серцевих ускладнень ПТ доцільніше проводити не в усього масиву хворих на РГЗ, а в групі ризику розвитку постпроменевої кардіальної патології – у пацієнтів з РГЗ ЛЛІ. Такий підхід дозволить чіткіше й повніше охарактеризувати початкові постпроменеві зміни серця у даного контингенту пацієнтів.

Метою нашої роботи було дослідження структурних особливостей ранніх постпроменевих порушень ритму серця в хворих на РГЗ, які належать до групи ризику виникнення післяпроменевої кардіальної патології.

Було обстежено 50 хворих на РГЗ ЛЛІ з пухлинним процесом у стадії T1–4 N0–2 M0. Обов'язковим компонентом лікування всіх пацієнток була ПТ із сумарною осередковою дозою (СОД) на ділянку серця 40 Гр і більше (за рахунок опромінювання лівої парастернальної зони, післяопераційного рубця), по 2 Гр 5 разів на тиждень. Усі хворі – жінки, в яких у анамнезі не було серцево-судинних захворювань, їх середній вік становив 45,2 ± 1,91 року.

Всім пацієнткам до початку ПТ, відразу по її завершенні та ще через 1 місяць виконували моніторування серцевого ритму за допомогою мікрокардіоаналізатора (МК) «Електроніка МКА-02» (Україна). Визначали добову кількість поодиноких екстрасистол (ЕС) (суди відносили надшлуночкові та шлуночкові ЕС, крім ранніх), кількість ранніх та групових ЕС усіх видів і асистолій тривалістю понад 2 секунди. Для уточнення топіки порушень ритму і контролю роботи МК у 40 % пацієнток моніторування серцевого ритму проводили паралельно МК і холтерівським монітором «Ікар».

В обстежених хворих перед проведенням ХТ добова кількість поодиноких ЕС (у тому числі надшлуночкових і шлуночкових, крім ранніх) становила кілька десятків (41,23 ± 5,16). Добова кількість ранніх «R на T» ЕС була незначною (2,3 ± 0,5). Після за-

вершення ПТ кількість ранніх ЕС вірогідно зростала від поодиноких епізодів до кількох десятків на добу, залишаючись на цьому рівні й через місяць. До моменту завершення ПТ добова кількість поодиноких ЕС зросла в 6,4 разу ($p < 0,05$), ще за місяць – у 6,6 разу ($p < 0,05$) й досягла кількох сотен, що видно з таблиці.

Аритмогенний ефект променевої терапії у хворих на рак грудної залози (n=50)

Вид порушень серцевого ритму ЕС	Добова кількість порушень серцевого ритму М ± m			p < 0,05
	до ПТ	відразу по завершенні ПТ	за 1 місяць по завершенні ПТ	
Поодинокі	41,23 ± 5,16	265,89 ± 37,4	272,5 ± 33,81	1-2, 1-3
Ранні	2,3 ± 0,5	40,58 ± 6,03	56,24 ± 10,7	1-2, 1-3

Групових ЕС у хворих до ПТ не було (0 ± 0,07%), а після її завершення їх виявляли у 52 ± 7% пацієнток ($p < 0,05$) у кількості від 2 до 13 на добу; за місяць частота стривальності групових ЕС зменшилася й становила 38 ± 6,86% ($p < 0,05$) за добової кількості не більше 7. Асистолії тривалістю понад 2 секунди до ПТ виявлені у 2 пацієнток у кількості до 3 епізодів на добу. Відразу по завершенні ПТ частота їх стривальності збільшилася на 20% ($p < 0,05$), а добова кількість досягла 6. Через місяць після ПТ асистолії понад 2 секунди (не більше 4 на добу) мали місце у 26% ($p < 0,05$) хворих.

Про топіку порушень ритму можна було судити на підставі обстеження 20 хворих, яким добовий аналіз серцевого ритму проводили водночас за допомогою МК і холтерівського монітора. До ПТ кількість поодиноких ЕС у них становила 33 ± 3,74 на добу (з них надшлуночкових – 24,8 ± 3,04, а шлуночкових утричі менше – 8,2 ± 1,36 на добу). Відразу ж по завершенні ПТ кількість поодиноких ЕС збільшувалася до 283 ± 25,13 ($p < 0,05$) на добу, з них надшлуночкові ЕС становили 137,67 ± 13,37, шлуночкові – 145,33 ± 12,99 ($p < 0,05$) на добу. Через місяць добова кількість поодиноких ЕС становила 291,4 ± 32,65 ($p < 0,05$) за добу: надшлуночкових і шлуночкових – 129,3 ± 16,42 ($p < 0,05$) і 162,1 ± 15,17 ($p < 0,05$) відповідно.

Таким чином, збільшення добової кількості поодиноких ЕС під впливом ПТ було резуль-

татом зростання кількості як надшлуночкових (більше, ніж у 5 разів), так і шлуночкових (у 18–20 разів) ЕС. Значне збільшення кількості останніх свідчить про переважання негативної дії йонізуювального випромінювання на міокард шлуночків.

У даної частини хворих до ПТ групові ЕС були відсутні ($0 \pm 0,17\%$), а відразу по завершенні ПТ виявлені у 10 пацієнток ($50 \pm 11,8\%$, $p < 0,05$) від 2 до 8 на добу. З них шлуночкові групові (парні) ЕС у кількості 2–8 на добу мали місце у 5 осіб, надшлуночкові групові — у 4 (2–6 на добу), поєднання групових шлуночкових (4 на добу) і надшлуночкових (2 на добу) ЕС виявлено в 1 пацієнтки. Через місяць групові ЕС мали 8 осіб ($40 \pm 10,95\%$) — 2–6 на добу. З них надшлуночкові — 3 хворих (2–4 на добу) та шлуночкові (парні) — 5 (2–6 на добу).

Асистолії понад 2 секунди в даних 20 пацієнток до ПТ були відсутні ($0 \pm 0,17\%$), а після її проведення (як безпосередньо, так і за місяць) спостерігали в 4 осіб (не більше 3 на добу). Вони були зумовлені перехідним синоаурикулярним блоком II ступеня.

Результати досліджень свідчать про те, що під впливом ПТ у хворих на РГЗ ЛЛ порушуються процеси збудливості (розвивається електрична нестабільність) та провідності міокарда. Внаслідок цього в них збільшується кількість поодиноких надшлуночкових (у тому числі ранніх) ЕС, з'являються епізоди групових ЕС, транзиторних порушень синоаурикулярної провідності.

Отже, у хворих на РГЗ лівобічної локалізації ПТ чинить аритмогенну дію і вже в ранній період (1 місяць) після завершення призводить до вірогідного збільшення добової кількості та частоти стривальності ряду порушень серцевого ритму. Під впливом ПТ зростає добова кількість як надшлуночкових, так і шлуночкових ЕС, однак збільшення останніх значніше, що відбиває переважання негативного ефекту йонізуювального випромінювання на міокард шлуночків. У 52% хворих на РГЗ лівобічної локалізації ПТ індукує появу групових ЕС, з яких більша частина представлена парними шлуночковими ЕС (що належать до аритмії високих градацій за Лауном).

Література

1. Gyenes G., Fornander T., Rutqvist L. Radiation-induced cardiac disease // *Am. Heart J.* — 1996. — Vol. 131, № 6. — P. 1236.
2. Takao N., Hayashida N. Radiation-induced heart disease // *Ryoikibetsu Shokogun Shiruru.* — 1996. — № 15. — P. 614–617.
3. Летягин В.П., Высоцкая И.В., Легков А.А. и др. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. — М., 1997. — 287 с.
4. Хмелевский Е.В., Паньшин Г.А. Постлучевые реакции и осложнения при раке молочной железы: модифицирующие эффекты химиотерапии // Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. — К., 2000. — С. 967.
5. Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и др. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. — К.: Здоров'я, 1989. — 184 с.
6. Dodwell D., Langlands A. Cardiac morbidity of post-operative adjuvant radiotherapy for breast cancer. A review // *Austral. Radiol.* — 1994. — № 2. — P. 154–156.
7. A case of post-radiation constrictive pericarditis developing 12 years after radiation therapy / M. Sakuraba, J. Tanaka, S. Ikeda et al. // *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* — 1997. — Vol. 45, № 11. — P. 1893–1897.
8. Heart diseases following radiotherapy / Chen M., Yang C., Wu C. et al. // *J. Formos. Med. Assoc.* — 1991. — Vol. 90, № 4. — P. 298–402.
9. Shapiro C., Recht A. Late-effects of adjuvant therapy for breast cancer // *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.* — 1994. — № 16. — P. 101–112.
10. Rutqvist L.E. Radiation therapies for breast cancer: current knowledge of advantages and disadvantages // *Anti-Cancer Drugs.* — 1995. — Suppl. 2. — P. 43–44.
11. Воробьев Е.И., Бессонов Н.Н., Степанов Р.П. и др. Очерки радиационной кардиологии / Под ред. Е.И. Воробьева. — М.: Атомиздат, 1978. — 256 с.

Д.С. Мечев, М.В. Крушинський,
О.І. Авраменко

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,

Київська міська онкологічна лікарня

**Використання цитопротекторів
як засобів захисту здорових тканин
при хемопротекторів**

**The use of cytoprotectors as means
of healthy tissue protection
at chemoradiotherapy**

Сьогодні немає необхідності доводити актуальність і нагальну потребу лікарського супроводу хемопротекторів і радіонуклідної терапії з метою досягнення максимально можливого лікувального ефекту та мінімізації побічних дій цих широко розповсюджених видів лікування онкологічних хворих.

Відомо, що хемотерапевтичні препарати (цитостатики) ушкоджують як пухлинні, так і здорові клітини різних органів і систем, викликаючи широкий спектр токсичних реакцій і ускладнень. Частота різних видів токсичності, що

лімітують проведення цитостатичної терапії в повному обсязі, неоднакова: токсичність із боку травної системи – 92 %, мієлосупресія – 88 %, ниркова токсичність – 40 %, нервово-м'язова – 28 % хворих [1].

Променева терапія (ПТ) також не завжди може бути проведена в повному обсязі і має певні протипоказання через відсутність ефективних засобів захисту здорових тканин.

Таким чином, використання хемопрменевої терапії (окремої, частіше, в поєднанні) вимагає розробки програм гарантування безпеки цих видів лікування з метою попередження подовження термінів введення хемопрепаратів і проведення ПТ, а також зменшення їхніх доз, утрату чергу – цитопротекторів. У цьому плані, незважаючи на розробку ряду терапевтичних засобів, що знижують тяжкість токсичних проявів, більшість із них спрямовані на профілактику, а не на корекцію токсичності.

Так, найвідоміші на сьогодні цитопротектори калцицимфолінат (лейковорин), месна (уромітексан), дексаразоксан (зинекард) використовуються для профілактики та корекції лікування відповідно мезохімії, циститів і кардіотоксичності антрациклінів [2]. Тим самим жоден із них не продемонстрував можливість селективної цитопротекції – захисту тільки здорових тканин організму хворого на етапах дорозвитку будь-яких ускладнень, що вимагають відповідної корекції.

Саме в плані можливої селективної цитопротекції автори даної роботи вважають доцільним проінформувати про перший досвід використання в онкологічній практиці нового препарату «етіол» («аміфостин») виробництва фірми «Шерінг-Плау» (США).

Слід зазначити, що перші статті про клінічне застосування препарату в зарубіжних джерелах літератури публікуються починаючи з 1996 року [1, 3, 4]; у країнах СНД ми не зустріли робіт, присвячених етіолу.

Етіол, S- [2- [(3-амінопропіл) аміно] етил] дигідрофосфат, становить стерильний ліофілізований порошок для внутрішньовенних ін'єкцій у флаконах місткістю 500 мг (по 3 в упаковці). Препарат є органічним тіофосфатом, що селективно захищає здорові тканини від цитотоксичності йонізуючої радіації і ДНК-єднальних хемотерапевтичних засобів

(класичних і неklasичних алкілувальних агентів) – фосфатна група, що входить до складу молекули етіолу, «прикриває» атом сірки від передчасної активації й утворення тіольної групи (SH) до моменту потрапляння етіолу в здорові тканини. Саме тіольна група відповідає за протекторні властивості етіолу [5].

Механізм селекції і захисту здорових тканин висвітлено в роботі [6]. Протягом 10–15 хвилин після завершення інфузії етіол зникає з плазми і накопичується в здорових тканинах. Селективне накопичення в більш високій активності тканинної лужної фосфатази в здорових тканинах спричинене високою васкуляризацією здорових тканин (тканинна лужна фосфатаза знаходиться переважно на мембранах капілярів); нормальним рівнем рН у здорових клітинах, необхідним для активності лужної фосфатази; реалізацією механізму «полегшеної дифузії» для проникнення етіолу в здорову клітину.

Починаючи з липня 2001 р. в Київському міському онкологічному диспансері м. Ірпія разом із канд. мед. наук С. В. Кліменком (відділ гематології і УНЦРМ АМНУ) спостерігаємо 7 хворих із множинними метастазами раку грудної залози в кістки (7) і плевру (2). Стан пацієнтів на момент госпіталізації оцінювали за шкалою Карновського (20–40 %). Перед кожним сеансом хемопреневої і хеморадіонуклідної терапії проводили інфузію не, 15-хвилинне введення 500 мг/м² етіолу, перед яким хворі одержували по 5 мг новобану (антиеметик); у процесі краплинної інфузії, кожні 5 хвилин здійснювали контроль артеріального тиску (артеріальна гіпотензія і нудота – основні побічні ефекти етіолу). Слід зазначити, що такі побічні, а також іноді алергічні реакції, прогноуються й при чіткому дотримуванні часу введення препарату (рівно 15 хв) не перешкоджають проведенню лікування.

Крім показників якості здоров'я за Карновським і бальної оцінки знеболювального ефекту [6], всім хворим були призначені гематологічні, біохімічні дослідження, включаючи визначення лужної фосфатази.

Усі хворі, включені в це обговорення, живі при термінах спостереження 12 місяців (3), 8 місяців (2), 4 місяці (2). При госпіталізації якість життя за Карновським мала оцінку в

20–40 %, при виписці – 70 (2 хворі), 80 (2 хворі), 90 (3 хворі). Відповідно знеболювальний ефект оцінювався з 3–4 (при госпіталізації) до 1 бала (при виписці).

Усереднені основні гематологічні показники наведені в табл. 1. Контрольна група хворих з ідентичним клінічним станом складала 30 осіб.

Таблиця 1 – Основні гематологічні показники при використанні етіолу

Показник	Контрольна група (без етіолу, %)	Спеціальна терапія + етіолу, %
Лейкопенія (< $2,0 \times 10^9/\text{л}$)	44,8	14,3
Нейтропенія (< $1,0 \times 10^9/\text{л}$)	33,3	–
Нейтропенія з гарячкою	6	–
Тромбоцитопенія (< $80 \times 10^9/\text{л}$)	38,9	14,3

Як видно з таблиці, незважаючи на нечисленність спостережень, епідастив відзначили протекторну дію етіолу: тільки в 1 з 7 хворих (14,3 %) при поліпшених показниках якості життя відзначалася лейкопенія і тромбоцитопенія (відповідно $1,7 \cdot 10^9/\text{л}$ і $70 \cdot 10^9/\text{л}$). Втім ці хворі протягом досить короткого проміжку часу (4–6 міс.) без побічних ефектів одержали дуже масивні курси променевої, цитостатичної та радіонуклідної терапії.

Так, хвора К. з липня по грудень 2001 р. у 3 етапи одержала: 2 курси ПТ на різні ділянки кістяка – 68,8 Гр, курс хемотерапії з використанням таксотеру і доксорубіцину на фоні гормонотерапії тамоксифеном, 3 курси радіонуклідної терапії (649,8 МБк ^{32}P і 150 МБк ^{89}Sr) і курс внутрішньоплевральної терапії циклофосфаном. При останній виписці зі стаціонару гематологічні показники склали: гемоглобін 110 г/л, лейкоцити $3,1 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцити $90 \cdot 10^9/\text{л}$. Динаміка показників лейкоцитів у процесі лікування і при контрольному огляді наведена на рис. 1.

Інший приклад – хвора М., що за 5-місячний період від січня 2002 р. у 2 етапи одержала: 2 курси ПТ на різні ділянки кістяка – 64,2 Гр, 2 курси хемотерапії (таксотер, доксорубіцин, цисплатин) і 2 курси радіонуклідної терапії (320 МБк ^{32}P і 150 МБк ^{89}Sr). Так само, як і в першому спостереженні, гематологічні показники в нижніх межах норми та аналізи сечі не виявили ниркової токсичності.

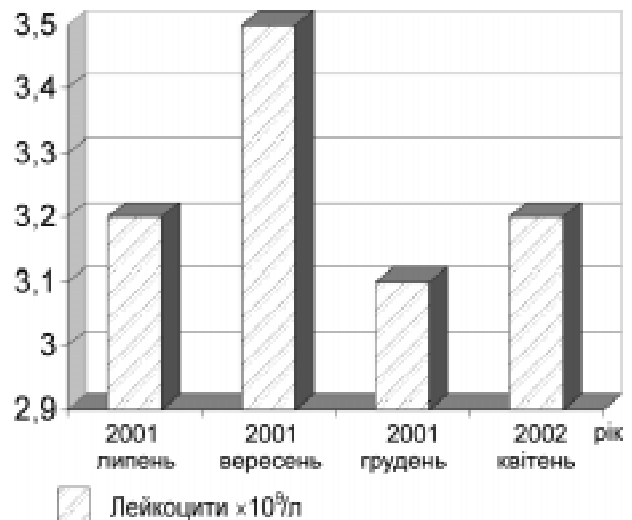


Рис. 1 – Динаміка гематологічних показників

Початкові результати застосування етіолу при комплексній хемотерапевтичній і радіонуклідній терапії при метастазах раку грудної залози в кістки і плевру свідчать про цінність даного препарату, оскільки застосування етіолу перед сеансами спеціальної терапії дозволяє зменшити частоту проявів гематологічної і ниркової токсичності; етіол, виявляючи виражену протекторну дію, не знижує пролітуклину ефективність хемотерапевтичної терапії; використання етіолу дає можливість застосувати більші дози чи інтенсивніші курси хемотерапевтичної терапії, що позитивно позначається на результатах лікування хворих.

На першому етапі клінічної апробації етіолу нам вдалося встановити зазначені вище позитивні якості препарату. Ці висновки підтверджуються даними ряду авторів [3, 4, 7] про можливість підведення більш високих (у порівнянні зі стандартизованими) доз ПТ у поєднанні з хемотерапією при лікуванні хворих із злостью пухлин легень, голови і шиї, лімфомами при зменшенні найближчих і віддалених побічних токсичних ефектів.

Через невелику кількість спостережень, ми не змогли ані заперечити, ані підтвердити висновки деяких зарубіжних авторів [5, 7] про інші позитивні особливості етіолу: підвищення чутливості ряду пухлин до дії хемотерапевтичного лікування (сенситивізація); стимуляція кровотворення; захист здорових клітин від мутагенного ефекту цитостатиків та зниження ризику розвитку метастатичних пухлин.

Враховуючи величезний інтерес у світі до проблеми цитопротекторів узагалі й селективних (наприклад, етіол) зокрема, слід звернути увагу фахівців України на широкі можливості досліджуваного нами препарату. Вважаємо за доцільне рекомендувати етіол для широкої онкологічної практики в Україні з метою подальшого, більш поглибленого (різні нозологічні форми пухлин) вивчення й подальшого широкого об'єктивного і зацікавленого обговорення на сторінках УРЖ та на спеціалізованих конференціях проблеми ефективного захисту здорових тканин від токсичних проявів хемопроменевої терапії, тобто проблеми використання цитопротекторів, як для профілактики (селективна цитопротекція), так і корекції токсикозів.

Отже, зважаючи на викладене вище, ми дійшли таких висновків. Необхідність розробки програми ефективного використання селективних цитопротекторів широкого спектра дії — одна з найактуальніших проблем сучасної світової онкології. У початковій стадії вивчення цитопротектора етіолу було визначено захисний ефект організму хворих від різних видів гематологічної і ниркової токсичності. Висловлюємо впевненість, що із широким впровадженням етіолу в клінічну практику онкологія і гематологія отримають могутній селективний цитопротектор для ефективного захисту здорових тканин від токсичних ефектів з боку різних органів і тканин при проведенні променевої, радіонуклідної і хемотерапії.

Література

1. Budd G., Ganapathi R., Bukowski R., Murthy S. // *Eur. J. Cancer.* — 1966. — Vol. 32, № 4 (Suppl.) — S. 43-45.
2. Bukowski R. // *Eur. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 32, № 4 (Suppl.) — S. 2-4.
3. Schiller J. // *Semin. Oncol.* — 1999. — Vol. 26, № 2 (Suppl.) — P. 120-124.
4. Werner-Wasik M. // *Ibid.* — P. 129-134.
5. Мечев Д.С., Шербіна О.В., Бабій Я.С. та ін. // *УРЖ.* — 2002. — Т. X, вип. 1. — С. 13-23.
6. Capizzi R. // *Oncol.* — 1999. — Vol. 13, № 1. — P. 47-59.
7. Buntrel J., Kuttner K., Fronich D. // *Ann. Oncol.* — 1998. — № 9. — P. 505-509.

Н.Е. Прохач

Інститут медичної радіології

ім. С.П. Григор'єва АМН України (м. Харків)

Стан імунної системи в хворих на рак тіла матки при променевих реакціях і ранніх променевих ушкодженнях

The state of immune system in patients with uterine body cancer at radiation reactions and early radiation lesions

Результати досліджень з вивчення стану імунної системи онкологічних хворих свідчать про велику гетерогенність у змінах імунних показників як у первинних хворих, так і в процесі проведення протипухлинної терапії [1, 2]. З позиції сучасної онкоімунології стан імунної системи в первинних онкологічних хворих визначається як імуногенетичними особливостями організму-пухлиносія, так і біологічними особливостями пухлини [3, 4]. Після видалення первинної пухлини стан імунної системи, очевидно, визначається тільки імуногенетичними особливостями організму хворого і впливом на неї різних методів протипухлинної терапії [5].

У зв'язку з цим метою даної роботи стало визначення можливих варіантів зміни імунних показників у первинних хворих на рак тіла матки та їх динаміки в процесі комбінованого лікування для визначення показань профілактики і лікування імунних порушень при променевих реакціях і ранніх променевих ушкодженнях.

Проаналізовано результати імунологічного обстеження 26 хворих на рак тіла матки (РТМ) віком 27–67 років.

Дослідження імунного статусу проводили тричі — перед початком лікування, після операції перед початком курсу післяопераційної променевої терапії та по його завершенні. Виділення фракції лімфоцитів здійснювали на градієнті густини фіколveroграфін. Популяційний склад лімфоцитів визначали методом непрямой імунофлуоресценції. Для ідентифікації антигенів лімфоцитів використовували моноклональні антитіла проти CD3 (Т-лімфоцити загальні), CD4 (Т-хелпери), CD8 (Т-цитотоксичні/супресори), CD20 (зрілі В-лімфоцити), CD45RA (неактивні Т-лімфоцити), CD56 (натуральні кілери), CD95 (Fas-рецептор, рецептор апоптозу), HLA-DR

(антигенітності сумісності II класу). Застосовували набір моноклональних антитіл «клоноспектр» виробництва Інституту імунології МЗМП (Росія, Москва).

Статистичну обробку проводили з використанням методу кластерного аналізу за допомогою пакета STATISTICA.

При аналізі імунограм первинних хворих було виявлено велике різноманіття числових значень усіх показників. З метою класифікації отриманих результатів використано метод кластерного аналізу, який дозволяє згрупувати хворих за максимально близькими ознаками. В результаті статистичного дослідження отримано 5 кластерів, що вірогідно розрізняються між собою. Імунограми хворих кожного кластеру характеризувалися певними значеннями імунологічних показників (табл. 1). Як видно з наведених даних, спільним для хворих усіх кластерів є різке зниження кількості натуральних кілерів – CD56 (від 1 до 5 % при нормі 9–19 %), різного ступеня зниження загальних Т-лімфоцитів, які несуть рецептори CD3 (від 38 до 51 % при нормі 65–79 %) і «наївних» Т-лімфоцитів – CD45RA (від 20 до 35 % при нормі 54–74 %). Істотні розходження між кластерами виявлено при дослідженні CD4 (Т-хелпери), CD8 (Т-супресор-

ри/цитотоксичні), CD20 (В-лімфоцити), CD95 (Fas-антиген) і циркулюючих імунних комплексів (ЦК). Так, у хворих 1-го кластеру відзначається зниження індексу імунорегуляції і CD4/CD8 (до 1,5 при нормі 1,6–2,0) за рахунок зниження кількості Т-хелперів (33 % при нормі 34–44 %). Відмітною рисою 2-го кластеру є підвищення експресії рецептора апоптозу CD95 (1 % при нормі 0 %) при нормальній кількості CD4, CD8, CD20 і значній експресії рецепторів активації HLA-DR. В імунограмах хворих 3 кластеру відзначається зниження CD8 (16 % при нормі 19–27 %), тобто Т-цитотоксичних супресорів, і значне підвищення рівня ЦК (93 ум. од. при нормі 40–80). Кількість Т-хелперів (CD4), В-лімфоцитів (CD20) і маркера активації HLA-DR – у межах норми. Привертає увагу високе значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (2,5 при нормі 1,6–2,0). Для 4-го кластеру характерним є зниження як Т-хелперів (31 % при нормі 34–44 %), так і Т-цитотоксичних/супресорів (17 % при нормі 19–27 %). Однак імунорегуляторний індекс при цьому в нормі. І нарешті, імунограми хворих 5-го кластеру характеризує низький імунорегуляторний індекс (1,2 при нормі 1,6–2,0) при помірному зниженні

Таблиця 1 – Показники імунограми первинних хворих на рак тіла матки в різних кластерах

Кла-стер	Статистичний	Показник											
		імунологічний											
		CD3	CD4	CD8	CD20	CD56	CD95	Лімфо-цити	CD45	HLA-DR	IgA	IgG	ЦК
I	Ме діана	50,5	33	22	10	2	0	0,975	26	12,5	2,685	13,41	84
	Мінімум	38	23	17	8	1	0	0,65	20	6	1,3	5,49	41
	Максимум	82	42	30	15	3	0	1,9	39	18	4,34	22,1	160
II	Ме діана	46	37	24,6	9	1,5	1	1,55	36	12,5	2,6	11,5	76,5
	Мінімум	39	31	21	4	1	1	1,2	21	12	1,87	8,05	53
	Максимум	50	44	30	10	2	1	2	41	15	3,06	25,9	118
III	Ме діана	41	40	15	7	1	0	1,1	20	19	2,04	10,6	93
	Мінімум	35	29	16	7	1	0	1	19	14	1,44	10,5	78
	Максимум	47	43	21	6	1	0	1,3	23	21	2,43	11,75	104
IV	Ме діана	38	31	16	7	5	0	0,84	25	11	2,26	12,2	75
	Мінімум	30	19	17	4	4	0	0,8	18	8	1,81	10,4	38
	Максимум	60	35	19	13	5	0	1,7	31	14	5,5	17	143
V	Ме діана	51	33	28,6	13,5	5	0	1	30	17,5	2,35	11,15	85,5
	Мінімум	43	31	21	12	4	0	0,9	21	11	1,7	6,9	81
	Максимум	56	43	30	18	8	0	2,13	34	24	2,56	18,04	157

кількості CD4 (31 % при нормі 34–44 %) і CD8 (17 % при нормі 19–27 %), високих показниках CD20 (7 % при нормі 3–15 %) і високому вмісті ЦІК (90 ум. од. при нормі 40–80 ум. од.).

На наступних етапах комбінованої терапії динаміка імунних показників так само відрізняється у хворих різних кластерів. Так, у осіб 1-го кластеру (табл. 2) через 2 тижні після видалення первинної пухлини немає істотних змін у показниках імунограми. Однак після закінчення променевої терапії різко зростає рівень ЦІК (до 114 ум. од.) при зниженні всіх інших показників: CD3 – 42,5 %, CD4 – 29 %, CD8 – 18 %, CD20 – 5,5 %, CD45RA – 26 %. У хворих 2-го кластеру (табл. 3) після видалення первинної пухлини підвищується рівень ЦІК (100 ум. од.) і та ж тенденція простежується після завершення променевої терапії. Водночас відбувається зниження CD45RA (27 %), кількість яких і далі зменшується після курсу променевої терапії (21 %). Маркер активації CD95 при цьому знижується до нуля. На відміну від незначних змін в імунограмах хворих двох перших кластерів у хворих 3-го (табл. 4) вплив хірургічного та променевого лікування на імунну систему виражений чіткіше. Так, після видалення первинної пухлини різко зменшується кількість CD4 (22 %), рівень ЦІК (58,5 ум. од.) і маркера активації HLA-DR (11 %), а кількість CD8, CD45RA і CD56 зростає відповідно до 25, 19 і 2 %. Після променевої терапії різко підвищується кількість CD3 (70 %), рівень ЦІК (85 %), помірно зростає кількість CD4 (27 %), CD8 (25 %), маркера активації HLA-DR (19 %), до 19 % знижується кількість CD45RA.

У хворих 4-го кластеру (табл. 5) після видалення пухлини зростає рівень ЦІК (112 ум. од.), який стає ще вищим після завершення променевої терапії (148 ум. од.). Відзначається тенденція до збільшення CD45RA (30 %), CD3 (43 %), HLA-DR (15 %). Всі інші показники знижуються порівняно з вихідними.

У хворих 5-го кластеру (табл. 6) у післяопераційному періоді спостерігають зниження CD3 (41 %), CD4 (25,5 %) при підвищенні CD8 (32 %) і рівня ЦІК (108 ум. од.). Після променевої терапії рівень ЦІК зменшується

до 97 ум. од., а кількість інших субпопуляцій зростає при підвищенні їх активності: CD3 – 48 %, CD45RA – 22 %, CD4 – 31 %, HLA-DR – 16 %, CD95 – 1,5 %.

Обговорюючи результати проведених досліджень, слід зазначити, що при висій гетерогенності змін показників імунограми первинних хворих на рак тіла матки використання адекватного статистичного методу дозволяє класифікувати їх за найближчими ознаками. Хворим кожної групи притаманні характерні зміни стану імунної системи, які вірогідно відрізняються від таких у хворих інших груп, і, очевидно, їх варто враховувати як стартові при інтерпретації результатів імунологічного дослідження на етапах комбінованого лікування.

Найого наступних етапах зміни імунологічних показників також відрізняються у хворих різних кластерів. Так, при застосуванні тих самих методів терапії (хірургічний, променевий) зміни деяких показників різноспрямовані. Особливо чітко це простежується у хворих 3-го, 4-го і 5-го кластерів. В імунограмах хворих, віднесених до 3-го і 5-го кластерів, різко знижується CD4 і підвищується – CD8 після видалення первинної пухлини, а в імунограмах хворих, віднесених до 4-го кластеру, дані показники не змінюються. Проте в цих хворих різко зростає кількість ЦІК, тоді як у хворих 3-го кластеру їх кількість різко падає, а в хворих 5-го практично залишається на попередньому рівні. Після променевої терапії у хворих 3-го кластеру відзначається зростання CD3, CD4 і CD8 при збільшенні рецепторів активації HLA-DR. У хворих 5-го кластеру також зростають CD3, CD4 і HLA-DR, але при цьому знижується кількість CD8 і підвищується експресія рецепторів апоптозу CD95. Кількість ЦІК падає. В імунограмах хворих 4-го кластеру всі основні показники залишаються на попередньому рівні, однак різко зростає кількість ЦІК. Дані розбіжності, що мають місце після загальноприйнятої схеми променевого лікування, можуть стати підставою для визначення індивідуальної тактики імунотерапії, особливо з метою профілактики і лікування променевих реакцій та ранніх променевих ушкоджень. Наприклад, зниження рівня ЦІК при одночасній активації гуморальної ланки імунітету в хворих 5-го кластеру може

Таблиця 2 – Динаміка імунологічних показників у процесі комбінованої терапії хворих на РТМ (I кластер)

Етап	Показник												
	статистич- ний	імунологічний											
		CD3	CD4	CD8	CD20	CD56	CD95	Лімфо- цити	CD45	HLA-DR	IgA	IgG	ЦК
I (до операції)	Ме діана	50,5	33	22	10	2	0	0,975	26	12,5	2,685	13,41	84
	Мінімум	38	23	17	8	1	0	0,65	20	6	1,3	5,49	41
	Максимум	82	42	30	15	3	0	1,9	39	18	4,34	22,1	160
II (через 2 тижні після операції)	Ме діана	48	34	23	10	2	0	1	27	12	2,87	15,24	76
	Мінімум	23	19	17	4	2	0	0,6	20	8	2,32	12,9	47
	Максимум	54	43	30	16	3	0	2,1	37	19	4	19,8	167
III (після променевої терапії СОД 40-45 Гр)	Ме діана	42,5	29,5	18,0	5,5	1,5	0	0,9	26	12	3	11	114
	Мінімум	34	23	17	4	1	0	0,6	20	9	1,56	8,5	74
	Максимум	59	31	29	14	7	0	1,5	37	25	4,7	21,9	155

Таблиця 3 – Динаміка імунологічних показників у процесі комбінованої терапії хворих на РТМ (II кластер)

Етап	Показник												
	статистич- ний	імунологічний											
		CD3	CD4	CD8	CD20	CD56	CD95	Лімфо- цити	CD45	HLA-DR	IgA	IgG	ЦК
I (до операції)	Ме діана	46	37	24,6	9	1,5	1	1,55	36	12,5	2,6	11,5	76,5
	Мінімум	39	31	21	4	1	1	1,2	21	12	1,87	8,05	53
	Максимум	50	44	30	10	2	1	2	41	15	3,06	25,9	118
II (через 2 тижні після операції)	Ме діана	43	29,5	20,5	7,5	3	1	1,35	27,5	13	3,11	10,84	99,5
	Мінімум	37	26	18	4	2	0	1,3	24	8	1,1	3,68	57
	Максимум	65	35	24	12	3	2	1,5	37	17	5,45	20,7	135
III (після променевої терапії СОД 40-45 Гр)	Ме діана	43	30	21	5	2	0	1,4	21	14	2,8	16,6	108
	Мінімум	43	28	17	5	2	0	0,9	18	10	2,19	11,06	85
	Максимум	46	33	22	8	4	1	1,5	27	17	4,1	29,5	137

Таблиця 4 – Динаміка імунологічних показників у процесі комбінованої терапії хворих на РТМ (III кластер)

Етап	Показник												
	статистич- ний	імунологічний											
		CD3	CD4	CD8	CD20	CD56	CD95	Лімфо- цити	CD45	HLA-DR	IgA	IgG	ЦК
I (до операції)	Ме діана	41	40	15	7	1	0	1,1	20	19	2,04	10,6	93
	Мінімум	35	29	16	7	1	0	1	19	14	1,44	10,5	78
	Максимум	47	43	21	6	1	0	1,3	23	21	2,43	11,75	104
II (через 2 тижні після операції)	Ме діана	37,5	22,0	22	6	2,5	0	0,63	27	11	1,84	9,4	58,5
	Мінімум	30	19	17	5	1	0	0,6	26	8	1,38	7,99	48
	Максимум	45	25	27	7	4	0	0,65	28	14	2,3	10,8	69
III (після променевої терапії СОД 40-45 Гр)	Ме діана	70	27	25	5	2	0	0,6	19	19	2,82	13,5	85
	Мінімум	70	27	25	5	2	0	0,6	19	19	2,82	13,5	85
	Максимум	70	27	25	5	2	0	0,6	19	19	2,82	13,5	85

Таблиця 5 – Динаміка імунологічних показників у процесі комбінованої терапії хворих на РТМ (IV кластер)

Етап	Показник												
	статистич- ний	імунологічний											
		CD3	CD4	CD8	CD20	CD56	CD95	Лімфо- цити	CD45	HLA-DR	IgA	IgG	ЦК
I (до операції)	Ме діана	38	31	16	7	5	0	0,84	25	11	2,26	12,2	75
	Мінімум	30	19	17	4	4	0	0,8	18	8	1,81	10,4	38
	Максимум	60	35	19	13	5	0	1,7	31	14	5,5	17	143
II (через 2 тижні після операції)	Ме діана	37	26,5	21	8,5	2	0	1,2	24,5	12,5	2,6	13	112
	Мінімум	31	16	15	6	1	0	0,7	19	10	2	10,1	54
	Максимум	40	36	25	14	5	3	2,1	34	15	3,4	25,7	167
III (після променевої терапії СОД 40-45 Гр)	Ме діана	43	27	22	6	3	0	0,8	30	15	2,5	13,4	148
	Мінімум	33	18	21	6	1	0	0,7	18	10	1,39	8,96	34
	Максимум	44	28	26	14	4	0	0,9	42	20	5	22	152

Таблиця 6 – Динаміка імунологічних показників у процесі комбінованої терапії хворих на РТМ (V кластер)

Етап	Показник												
	статистич- ний	імунологічний											
		CD3	CD4	CD8	CD20	CD56	CD95	Лімфо- цити	CD45	HLA-DR	IgA	IgG	ЦК
I (до операції)	Ме діана	51	33	28,6	13,5	5	0	1	30	17,5	2,35	11,15	85,5
	Мінімум	43	31	21	12	4	0	0,9	21	11	1,7	6,9	81
	Максимум	56	43	30	18	8	0	2,13	34	24	2,56	18,04	157
II (через 2 тижні після операції)	Ме діана	41	25,5	32	13	3	0,5	1,1	29	13	2,9	15,1	111,5
	Мінімум	39	22	18	11	2	0	1	26,5	13,5	2,4	14,8	108
	Максимум	70	38	36	21	4	2	0,8	18	10	2,13	9,1	90
III (після променевої терапії СОД 40-45 Гр)	Ме діана	47,5	31	22	7	1,5	1	0,75	22	16	2,54	13,3	97
	Мінімум	37	27	20	6	1	0	0,7	18	16	2,31	12,5	97,5
	Максимум	51	34	25	9	3	3	0,9	25	14	1,46	5,39	83=

свідчити про розвиток імунокомплексного ушкодження мікросудин здорових тканин із наступним порушенням мікроциркуляції, що, як відомо, є основою для раннього розвитку променевих ускладнень. Аналогічні припущення можна зробити і щодо хворих 1-го і 4-го кластерів, оскільки в них на фоні різкого підвищення кількості ЦК знижується імунорегуляторний індекс та підвищується активація HLA-DR, що також свідчить про превалювання в імунній відповіді гуморальної ланки. Тому в цих випадках необхідно спрямувати акценти терапії на видалення ЦК і відновлення мікроциркуляції в здорових тканинах.

Таким чином, можна стверджувати, що за допомогою кластерного аналізу в первинних хворих на рактіла матки виділено 5 варіантів

імунограм, які вірогідно відрізняються одна від одної. Під впливом променевої терапії у хворих різних груп виявляються різноспрямовані зміни всіх показників імунограм, що потребує індивідуального підходу до супровідної імунокоригуючої терапії. Різке зростання кількості ЦК при активному стані гуморальної ланки імунітету утворює небезпек розвитку імунокомплексних мікροциркуляторних порушень у здорових тканинах, що може призводити до розвитку променевих реакцій та ранніх променевих ушкоджень і робить необхідними відповідну профілактику та лікування.

Література

1. Кузьмина Е.Г., Гусева Л.И., Дорошенко Л.Н. и др. // Росс. Онкол. журн. – 1998. – № 4. – С. 19–23.
2. Поповская Т.Н. // Междунар. мед. журн. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 53–57.

3. Prehn R. // *J. Reticuloendothel.* – 1981. – Vol. 1 – P. 1–16.
4. Бережная Н.М. // *Журн. практ. врача.* – 1987. – № 4. – С. 11–14.
5. Поповська Т.М., Сорочан П.П., Прохач Н.Е. Вибір критеріїв індивідуалізації супровідної імунотерапії хворих на рак грудної залози та рак легень // *Зб. наукових праць співробітників КМАПО.* – К., 2002. – Вип. 11, Кн. 2. – С. 270–277.

Є.Б. Радзішевська, Т.М. Поповська,
О.М. Гладкова, О.О. Солодовнікова

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України (м. Харків)*

Використання сучасних методів аналізу даних при оцінванні імунного статусу онкологічних хворих

The use of modern methods of data analysis for evaluation of the immune state in cancer patients

Імунний статус людини як у нормі, так і при патології характеризується як багатоозначкова система. Саме тому необхідною умовою коректної інтерпретації результатів дослідження імунного статусу хворого є його оцінка за допомогою цілого комплексу різноманітних показників, що спричиняє істотні труднощі з огляду обчислювальних процедур, і з боку трактування одержаних результатів.

Одними з найефективніших засобів вивчення багатоозначкових систем є багатовимірний статистичний аналіз (БСА). Відмінною особливістю методів БСА є їх комплексність. За їх допомогою розв'язуються задачі класифікації статистичних об'єктів, визначення прихованих (неявних) закономірностей у складному явищі, встановлення залежностей між факторами, виявлення характеру й спрямованості зв'язків тощо.

Метою даного дослідження було виявлення гомогенних із погляду імунного статусу угруповань серед гетерогенної сукупності хворих.

Проаналізовано стан показників імунного гомеостазу на початок лікування 22 хворих на рак грудної залози (РГЗ), 12 – на рак тіла матки (РТМ) та 9 – на рак легень (РЛ). Дослідження проводили із застосуванням кластерного аналізу методом *k*-середніх, а також кореляційного аналізу.

Ми вирішували завдання розбити сукупність онкологічних хворих на однорідні групи

(класи) з точки зору стану імунної системи та одержати «імунологічний портрет» кожної групи. Для цього ми використали методи БСА, а саме кластерний аналіз, методи описової статистики та кореляційний аналіз.

Методи кластерного аналізу дозволяють розбити сукупність об'єктів, що вивчаються, на групи «схожих» об'єктів, які називаються кластерами. Тобто, процедури кластерного аналізу дозволяють упорядкувати об'єкти за однорідними групами.

Наявність ПЕОМ та спеціалізованого програмного забезпечення взагалі дозволяє миттєво виконувати всі розрахунки. За таких умов на перший план висувається спроможність дослідника коректно сформулювати завдання дослідження, вибрати відповідну статистичну процедуру та програмне забезпечення, знайти відповідне медичне трактування одержаних результатів.

Ми зробили кластерний аналіз методом *k*-середніх для даних імунограм хворих на РГЗ, РЛ та РТМ до початку лікування. Всі розрахунки проводили в модулі «Кластерний аналіз» інтегрованого статистичного середовища STATISTICA v. 5.5A. Вивчали імунологічні показники: CD3, CD4, CD8, CD20, CD56, CD95, CD45RA та HLA-DR з використанням моноклональних антитіл. Вирішували задачі визначення оптимальної кількості класів, що припускають однозначну медичну інтерпретацію та опис кожного класу методами математичної статистики.

У результаті проведеної роботи ми дійшли таких висновків:

1. Оптимальна кількість класів дорівнює 5. Серед достатньо великої кількості можливих угруповань ми відібрали саме такий, виходячи зі сформульованого нами критерію «якості» розподілення на таксономії як відношення кожного з показників імунограми до норми. Лише при розподілі на 5 класів розкид (варіацію) кожного з показників кожного кластеру можна безумовно віднести до однієї з градацій норми: нижче норми, норма, вище норми. Кожен із кластерів має однозначне медичне трактування, що підтверджують статистичні висновки.

2. Розподілення на кластери є стійким. Стійкість розподілу перевірялася шляхом

збільшення та зменшення кількості хворих у вибірці. Переверено, що обсяг вибірки не впливає на склад таксономії, тобто хворі, які потрапили до одного кластеру при зміні загальної кількості вибірки знову залишаються в одному кластері.

3. Не існує різниці в «імунологічному портреті» (тобто, в поділенні на кластери) у хворих на РГЗ та РЛ. Цей факт було доведено послідовним вилученням кожної з нозологій із загальної вибірки з подальшою перевіркою стійкості розподілу на кластери.

4. Не можна аналізувати разом з іншими нозологіями імунограми хворих на РТЛ, бо при цьому втрачається очевидність розподілу на кластери. При поповненні вибірки імунологічними даними хворих на РТМ втрачається стійкість розподілення.

Цей висновок є підтвердженням з боку математики того факту, що РТМ зумовлює принципово іншу імунологічну картину в порівнянні з іншими нозологіями.

Кожний кластер характеризувався наявними значеннями всіх імунологічних показників. З огляду на невеликий обсяг кожного класу ми використовували значення медіан кожного з показників в кожного кластеру як характеристику центральної тенденції.

Як можна побачити з табл. 1, у хворих 1-го кластеру відзначалося зниження кількості Т-лімфоцитів, які несуть рецептор CD3, знижена також кількість Т-лімфоцитів, які несуть рецептор CD4 (Т-хелпери), CD56 (натуральні кілери) та CD45RA («наївні» Т-лімфоцити, тобто ті, що не зустрічалися з антигеном, не активовані). Кількість лімфоцитів CD8⁺ (Т-цитотоксичні/супресори) та

CD20⁺ (В-лімфоцити) відповідала нормі. Маркери активації HLA-DR та CD95 також не перевищували нормальних значень, а індекс імунорегуляції CD4/CD8 був зниженим.

Результати проведеного кореляційного аналізу показали, що вірогідних коефіцієнтів кореляції в першому кластері небагато. Відзначена позитивна кореляція ($K = 0,82$) між імунорегуляторним індексом (CD4/CD8) та кількістю Т-хелперів (CD4) і негативна ($K = -0,64$) з Т-цитотоксичними/супресорами (CD8), а також позитивна кореляція ($K = 0,80$) між CD56 (натуральні кілери) та «наївними» неактивованими Т-лімфоцитами (CD45RA).

Крім того, наявний ряд невірогідних кореляцій (невірогідність, можливо, пов'язана з малочисельністю вибірки). Так, відзначаються досить високі негативні кореляційні коефіцієнти між CD3 ($K = -0,59$), CD4 ($K = -0,6$) та HLA-DR, позитивні кореляційні коефіцієнти між CD8 та CD20 ($K = 0,59$).

У пацієнтів 2-го кластеру (табл. 2) також реєстрували зниження кількості Т-лімфоцитів, які несуть рецептор CD3, однак це було менш виражено, ніж у хворих 1-го кластеру. При цьому спостерігали нормальну кількість Т-хелперів (CD4) та знижену кількість Т-цитотоксичних/супресорів (CD8), через що регуляторний індекс CD4/CD8 був у межах норми. Як і в 1-му кластері, була знижена кількість натуральних кілерів (CD56), помірно знижена кількість неактивованих Т-лімфоцитів (CD45RA), реєструвалася нормальна кількість В-лімфоцитів (CD20) при нормальній активації HLA-DR.

Таблиця 1 – Показники імунограми першого кластеру

Показник імунограми, %	Кількість хворих	Вибіркове середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній кuartиль	Верхній кuartиль
CD3	11	43,7	44,0	33,0	55,0	36,0	50,0
CD4	11	23,3	20,0	17,0	37,0	19,0	28,0
CD8	11	26,1	25,0	17,0	37,0	22,0	28,0
CD4/CD8	11	0,9	0,9	0,5	1,5	0,7	1,2
CD20	11	9,3	10,0	4,0	15,0	6,0	11,0
CD56	11	2,9	2,0	1,0	5,0	2,0	5,0
CD95	11	0,2	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0
CD45RA	11	28,6	25,0	18,0	40,0	22,0	38,0
HLA-DR	11	12,0	11,0	9,0	17,0	9,0	15,0

Середкореляційних коефіцієнтів вірогідним є лише коефіцієнт кореляції між CD8 та імунорегуляторним індексом ($K = -0,86$). Інші коефіцієнти невірогідні, але значення їх такіми, що на це слід звернути увагу. Так, цікавою є наявність високого негативного коефіцієнта кореляції ($K = -0,77$) між CD20 (В-лімфоцити) та CD8 (Т-цитотоксичні/супресори) і позитивного ($K = 0,60$) між CD20 та CD56 (натуральні кілери), позитивні коефіцієнти кореляції між CD3 та HLA-DR ($K = 0,79$), CD20 та HLA-DR ($K = 0,79$) та негативний між CD8 та HLA-DR ($K = -0,60$).

У хворих 3-го кластеру (табл. 3) всі імунологічні показники були або в нормі, або значно підвищені, зокрема кількість В-лімфоцитів. Імунорегуляторний індекс був нормальним, а маркери активації значно перевищували нормальні значення.

Поєднання підвищеної кількості Т-хелперів (CD4), В-лімфоцитів (CD20) з різко підви-

щеною експресією HLA-DR свідчить про різко виражену активацію гуморальної імунної реакції.

Вірогідний негативний коефіцієнт кореляції ($K = -1,0$) визначено між CD3 та CD20, тобто між зрілими Т-лімфоцитами та зрілими В-лімфоцитами, між CD8 (цитотоксичними Т-лімфоцитами) та CD45RA (неактивованими Т-лімфоцитами) ($K = -1,0$). Невірогідні, але високі коефіцієнти кореляції визначено між CD4 та CD8 ($K = 0,97$), CD3 та CD56 ($K = 0,8$), CD4 та CD56 ($K = 0,97$), CD4 та CD45RA ($K = -0,97$), CD95 та CD4 ($K = 0,94$), CD95 та CD8 ($K = 1,0$), CD95 та HLA-DR ($K = 0,87$), CD8 та HLA-DR ($K = 0,9$), CD45RA та HLA-DR ($K = -0,91$).

У 4-му кластері (табл. 4) у пацієнтів, навпаки, перевищували клітинні імунні реакції, що свідчить про підвищення кількості Т-цитотоксичних/супресорів (CD8) при нормальній кількості Т-хелперів (CD4) і майже нормальній

Таблиця 2 – Показники імунограми другого кластеру

Показник імунограми, %	Кількість хворих	Вибіркове середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній кuartиль	Верхній кuartиль
CD3	6	53,8	54,5	43,0	66,0	45,0	60,0
CD4	6	38,7	40,5	31,0	45,0	34,0	41,0
CD8	6	19,2	19,0	13,0	25,0	16,0	23,0
CD4/CD8	6	2,1	1,8	1,6	3,2	1,6	2,8
CD20	6	10,7	10,5	7,0	14,0	9,0	13,0
CD56	6	3,2	3,0	1,0	6,0	2,0	4,0
CD95	6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
CD45RA	6	38,2	39,5	33,0	43,0	34,0	40,0
HLA-DR	6	17,7	16,5	11,0	24,0	14,0	24,0

Таблиця 3 – Показники імунограми третього кластеру

Показник імунограми, %	Кількість хворих	Вибіркове середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній кuartиль	Верхній кuartиль
CD3	3	67,0	66,0	60,0	75,0	–	–
CD4	3	45,0	44,0	41,0	50,0	–	–
CD8	3	28,0	25,0	24,0	35,0	–	–
CD4/CD8	3	1,6	1,7	1,4	1,8	–	–
CD20	3	30,7	32,0	16,0	44,0	–	–
CD56	3	7,3	9,0	4,0	9,0	–	–
CD95	3	2,3	0,0	0,0	7,0	–	–
CD45RA	3	52,7	58,0	40,0	60,0	–	–
HLA-DR	3	45,0	45,0	43,0	47,0	–	–

Таблиця 4 – Показники імунограми четвертого кластеру

Показник імунограми, %	Кількість хворих	Вибіркове середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній квартиль	Верхній квартиль
CD3	7	62,6	60,0	55,0	71,0	58,0	69,0
CD4	7	40,4	42,0	29,0	54,0	30,0	49,0
CD8	7	31,9	31,0	27,0	38,0	29,0	37,0
CD4/CD8	7	1,3	1,4	0,8	1,7	1,0	1,6
CD20	7	11,6	10,0	7,0	19,0	8,0	16,0
CD56	7	7,2	7,0	3,0	12,0	5,0	9,0
CD95	7	0,1	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0
CD45RA	7	48,9	44,0	34,0	69,0	35,0	60,0
HLA-DR	7	15,4	14,0	8,0	28,0	8,0	21,0

Таблиця 5 – Показники імунограми п'ятого кластеру

Показник імунограми, %	Кількість хворих	Вибіркове середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижній квартиль	Верхній квартиль
CD3	4	48,3	47,0	37,0	62,0	38,0	58,5
CD4	4	36,5	35,5	35,0	40,0	35,0	38,0
CD8	4	21,0	20,5	19,0	24,0	19,5	22,5
CD4/CD8	4	1,7	1,7	1,7	1,8	1,7	1,8
CD20	4	13,3	13,0	9,0	18,0	10,0	16,5
CD56	4	7,3	9,0	1,0	10,0	5,0	9,5
CD95	4	7,5	7,5	5,0	10,0	5,5	9,5
CD45RA	4	36,0	40,0	21,0	43,0	30,0	42,0
HLA-DR	4	19,5	23,5	7,0	24,0	15,0	24,0

кількості Т-лімфоцитів, що несуть рецептор CD3. Імунорегуляторний індекс при цьому був нормальним (CD4/CD8).

Цей кластер характеризується такими взаємозв'язками: вірогідний позитивний коефіцієнт кореляції між CD3 та CD45RA ($K = 0,88$), між CD20 та HLA-DR ($K = 0,79$). Невірогідний позитивний коефіцієнт визначено тільки між CD8 та CD20 ($K = 0,75$).

У хворих 5-го кластеру (табл. 5) майже всі показники, які характеризують субпопуляції (CD4, CD8, CD20, CD56), були в межах норми. Відзначалося незначне зниження CD3 та CD45RA. Привертає увагу підвищений вміст маркерів активації HLA-DR та CD95, який є рецептором апоптозу.

Виявлено вірогідні коефіцієнти кореляції між CD4 та CD8 ($K = 0,97$), а також між CD56 та CD45RA ($K = 0,96$). Невірогідні коефіцієнти кореляції визначено між CD3 та CD56 ($K = -0,79$), CD3 та CD45RA

($K = -0,73$), CD8 та CD95 ($K = -0,71$), CD95 та HLA-DR ($K = -0,67$).

Усе наведене вище свідчить про те, що використання методу кластерного аналізу дозволяє провести первинну класифікацію хворих за результатами імунологічного обстеження. При цьому кожний кластер може бути певним чином схарактеризований на підставі значень показників імунограми та кореляційних зв'язків у кожному кластері, що підтвердження адекватності застосованого статистичного методу аналізу даних.

Отже, використання методів БСА на сучасному рівні розвитку медицини є нагальною потребою. Про це свідчать й одержані нами результати щодо типізації первинних онкологічних хворих за статусами імунної системи. Згідно із досвідом світової онкоімунології гетерогенність імунологічних показників при онкопатології не викликає сумнівів. Проте чітких та обґрунтованих типологій досі не було знайдено. Можливо, це пов'язано з тим, що

традиційні методи аналізу даних не мають достатньої сили та адекватності для виявлення складних, неявних залежностей.

Одержання нових знань у сучасній медицині неможливе без застосування нових підходів до процесу пізнання істини.

Література

1. Башинский С.Е. // *Международ. журн. мед. практ.* – 1998. – Вып. 4. – С. 12–15.
2. Боровец С.Ю. *Разработка базы данных и базы знаний с помощью интеллектуальной компьютерной системы ОМИС – новое перспективное направление в диагностике урологических болезней // Всероссийск. молодеж. науч. форум «Интеллектуальный потенциал России – в XXI век».* – СПб, 1995. – С. 37–38.
3. Делекторская Л.И., Пименова Л.М., Кадашева О.Г. // *Клин. лаб. диагн.* – 1992. – № 1–2. – С. 49–58.
4. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Белоусов В.Я. и др. *Компьютерная система ОМИС – новая технология формирования базы данных и базы знаний при повторных операциях на почке / Под ред. А.С. Перверзева. // Труды 5-го междунар. съезда урологов стран СНГ.* – Харьков, 1997. – С. 322–324.

А.С. Роздільська

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України
(м. Харків)*

Діагностика та лікування серцевої недостатності в онкологічних хворих протягом та після променевої терапії Diagnosis and treatment of heart failure in cancer patients during and after radiotherapy

Актуальність проблеми профілактики та лікування променевих ускладнень зумовлена загальним зростанням захворюваності населення на злоякісні пухлини, використання досить великих доз опромінення в процесі ефектної променевої терапії (ПТ), які саме зумовлюють успіх комплексного лікування найбільш поширених злоякісних процесів та поряд із цим збільшують кількість хворих із несприятливими наслідками лікування, зокрема, з променевими ушкодженнями різних органів і систем [1–3].

Ураження серцево-судинної системи в період комбінованої протипухлинної терапії онкологічних хворих відіграють важливу прогностичну роль, визначають тактику і стратегію їх реабілітації [4, 5].

З огляду на це метою роботи була обрана діагностика уражень серцево-судинної системи (ССС) в онкологічних хворих протягом

променевої і комплексної протипухлинної терапії та оцінка ефективності її корекції із застосуванням індивідуалізованого медикаментозного лікування.

Об'єктом дослідження були 350 пацієнтів із онкологічною патологією легень, грудної залози, геніталій та лімфопроліферативними захворюваннями. Серед обстежених у 125 (віком 25–58 р.) встановлено рак грудної залози (РГЗ); у 100 (32–62 р.) – рак легені (РЛ); у 75 (31–72 р.) – рак геніталій (РГ); у 50 осіб (22–42 р.) – лімфопроліферативні захворювання (ЛПЗ), у яких вичали стан серцево-судинної системи в процесі ПТ.

У дослідженні були використані клінічні, лабораторні та інструментальні методи вивчення стану ССС шляхом аналізу скарг пацієнтів; проведення ЕКГ-обстеження на електрокардіографі FX-326U фірми «Fukuda Denshi» з комп'ютерною обробкою даних на ПК P200 MMX; тетраполярної реографії на поліаналізаторі «Медіана»; обстеження функції зовнішнього дихання (ФЗД) із використанням програми «Spiro» на ПК P200 MMX; рентгенологічного (рентгеноскопія та рентгенографія) дослідження органів грудної клітки; комп'ютерної томографії; проведення детального об'єктивного обстеження з урахуванням результатів об'єктивних методів досліджень та висновків суміжних спеціалістів.

Обстеження проводили в динаміці – на початку, в середині та наприкінці курсу ПТ.

При лікуванні РГЗ ІІ (Т1–2 N0–1 M0) та ІІІ (Т1–3 N1–4 M0) стадій ПТ застосовували в плані перед- та післяопераційного опромінювання. Передопераційне опромінювання пухлини грудної залози, надключичних, пахових та парастернальних лімфовузлів проводили за двома існуючими методиками дробного та великого фракціонування. При дробному фракціонуванні разові дози складали 2 Гр, сумарні на пухлину та регіонарні лімфовузлі відповідно 40 та 45 Гр. Лікування тривало 30–33 дні.

Методика великого фракціонування передбачала опромінювання пухлини та регіонарних пахових лімфовузлів разовими дозами 5 Гр та сумарними – 25 Гр на пухлину, на лімфовузлі відповідно 4 та 20 Гр. Тривалість лікування – 5 днів.

Післяопераційне опромінювання проводили методом дробного фракціонування на парастернальні, над- та підключичні лімфовузли на боці ураження. Режим фракціонування складав 2 Гр, 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози 40–45 Гр.

У хворих на РЛ ПТ виконували як етап комбінованого лікування. При II (T2 N1 M0) та III (T2–3 N1–2 M0) стадіях процесу пухлинний осередок та регіонарні лімфовузли опромінювали з 2–3 полів, щоденна разова доза на 1 сеанс складала 2 Гр, СОД на пухлину – 50–60 Гр, на медіастинальні лімфовузли – 40–50 Гр. Лікування тривало 30–40 днів. У 15 пацієнтів ПТ проводили за розробленим способом лікування РЛ (патент України №83338А. Спосіб лікування раку легень, 2001). В даному випадку на фоні ПТ здійснювали антиоксидантну корекцію а-токоферолом за схемою: з 1-го по 10-й та з 20-го по 28-й дні опромінювання пацієнтам призначали 150 мг препарату, з 11-го по 19-й – 350 мг.

Пацієнти, хворі на РГ, також отримували ПТ на ділянку малого таза за різними методиками.

З метою оптимізації серцевої діяльності у пацієнток без ознак серцевої недостатності застосовували антагоністи кальцію в мінімальних терапевтичних дозах. Перевагу було віддано верапамілу (фінопіну, ізопіну) в зв'язку з більш вираженим протиаритмічним ефектом, наявністю антиадренергічної активності та поліпшенням діастолічної функції лівого шлуночка зі зниженням на фоні його прийому тону периферичних артерій. Крім того, прийом верапамілу супроводжується досить малою вираженістю гіпотензивного ефекту при нормальних цифрах артеріального тиску. Препарат призначався за показаннями до початку ПТ при наявності артеріальної гіпертензії – порушень серцевого ритму (тахікардія, екстрасистоля) та ішемічних кардіалгій або з середини курсу ДПТ у дозі 60–80 мг на добу.

До комплексу фармакологічної реабілітації входили також такі препарати, як курантил (дипіридабол) та трофосан-4. Підставою для включення даних препаратів у схему профілактичного лікування була необхідність поліпшення коронарного та легеневого кровообігу та загальної мікроциркуляції в зоні опромінювання,

нормалізації трофічних розладів за допомогою можливостей системної ензимотерапії. Курантил призначали переважно протягом усього курсу ПТ у дозі 150 мг на добу, а трофосан-4 – по 1 г/л двічі на добу.

Для корекції клінічних проявів серцевої недостатності, які розвивались у пацієнтів унаслідок проведення ПТ, застосовували серцеві глікозиди, сечогінні препарати, антагоністи кальцію та в окремих випадках – бета-адреноблокатори. У разі необхідності призначали нітрати пролонгованої дії (особливо у випадку супровідної кардіальної патології у літніх пацієнтів) у поєднанні з рибоксином.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми STATISTICA на базі ПК Pentium-II з використанням методів непараметричної статистики (парний критерій Вілкоксона, Манна-Уїтні, Колмогорова-Смирнова).

Первинне клінічне обстеження хворих з онкологічною патологією легень та грудної залози показало, що скарги кардіального характеру були присутні у 2/3 пацієнтів. При огляді, фізикальному та клініко-інструментальному обстеженні патологічні зміни з боку ССС спостерігались у вигляді поодиноких екстрасистол (як передсердних, так і шлуночкових), помірно виражених порушень трофіки міокарда, зниження вольтажу виявлені в 14,3% обстежених. Серед 45 хворих на РЛ у 14 діагностовано ішемічну хворобу серця I–II функціональних класів, у 1 – постінфарктний кардіосклероз з окремими шлуночковими екстрасистолами. Семіотика кардіальних ускладнень в обох групах хворих представлена в табл. 1.

Загальною закономірністю в обох групах було зростання кардіальних скарг та ознак зниження коронарного кровообігу на фоні ПТ.

Частота та глибина змін залежали від віку хворих, стадії захворювання, наявності кардіальної патології в анамнезі. Пацієнти з РЛ віком 32–62 р. істотно частіше мали супровідну кардіальну патологію, ніж жінки, хворі на РГЗ, більш молодого віку (25–58 р.).

При реографічному дослідженні первинних хворих на РЛ та РГЗ більше, ніж у половині випадків (54,3%) виявлено еукінетичний тип гемодинаміки, у 17,1% – гіперкінетичний та у 28,6% – гіпокінетичний. Після курсу ПТ

ми виявили переважно гіпокінетичний тип гемодинаміки (у 57,2 % випадків), тоді як еукінетичний та гіперкінетичний типи гемодинаміки зустрічалися з приблизно однаковою і вдвічі меншою частотою (відповідно у 22,8 та 20 % випадків).

Отже, в результаті променевого лікування частота гіпокінетичних реакцій центральної гемодинаміки зростає майже вдвічі і відповідно

на стільки ж зменшилася кількість випадків еукінетичного стану гемодинаміки.

Серед 30 пацієнток, які отримали ПТ на органи малого таза, нами не було виявлено суттєвих змін показників центральної гемодинаміки.

На фоні проведення ПТ і в найближчі місяці після неї відзначено зростання частоти серцевих скорочень на 15–20 за хвилину,

Таблиця 1 – Семіотика порушень ССС у хворих на РГЗ та РЛ у процесі ПТ

Симптом	Стать	До лікування		Після лікування		Через 3 місяці після лікування	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болі в ділянці серця	чол.	12	26,7	20	44,4	18	40,0
	жін.	16	21,3	27	36,0	23	30,7
Відчуття перебоїв у роботі серця	чол.	5	11,1	8	17,8	7	15,6
	жін.	9	12,0	14	18,7	12	16,0
Серцебиття	чол.	19	42,2	36	80,0	28	62,2
	жін.	18	24,0	31	41,3	26	34,7
Задишка при фізичному навантаженні	чол.	11	24,4	32	71,1	12	26,7
	жін.	19	25,3	34	45,3	24	32,0
Зниження толерантності до фізичного навантаження	чол.	12	26,7	25	55,6	21	46,7
	жін.	17	22,7	31	41,3	25	33,3
ЕКГ-ознаки ішемії	чол.	10	22,2	19	42,2	16	35,6
	жін.	14	18,7	26	34,7	22	29,3
Порушення ритму та провідності	чол.	9	20,0	12	26,7	11	24,4
	жін.	12	16,0	16	21,3	15	20,0

Примітка. Для кожного симптому наведені дані: в групі чоловіків із діагнозом РЛ (n=45); в групі жінок – із діагнозом РГЗ (n=75).

Таблиця 2 – Динаміка параметрів функціонального стану серцево-судинної системи після ДПТ у групах із превентивним лікуванням та без нього

Показник	X ср	Me	Min	Max	LQ	UQ	v
ЧСС1	73,0	76,5	57,0	82,0	66,0	80,0	9,8
ЧСС2	87,5	86	69,0	109,0	71,0	104,0	17,4
УОК1	72,19	71,29	57,01	89,16	59,96	84,42	13,18
УОК2	60,93	61,93	43,45	76,41	50,53	71,33	12,4
ХОК1	5,25	4,73	4,26	7,29	4,42	6,09	1,23
ХОК2	5,15	5,17	4,55	5,69	4,65	5,65	0,52
СІ1	3,0	2,87	2,47	3,8	2,60	3,4	0,51
СІ2	3,02	2,99	2,6	3,5	2,61	3,42	0,42
ЗПОС1	1602,2	1671,3	1097,8	1968,4	1330,5	1874,05	333,07
ЗПОС2	1462,7	1471,6	1332,2	1575,2	1399,0	1526,4	88,74

Примітка. 1 – основна група хворих (n=20); 2 – контрольна група хворих (n = 23).

яке корелювало зі зниженням амплітуди зубців R в лівих відведеннях.

Результати лікування виявлених та попередження можливих порушень стану ССС в осіб із РГЗ показали, що хворі основної групи, які отримували превентивне лікування, краще перенесли ПТ та операційне втручання в порівнянні з пацієнтами контрольної групи. Це проявлялось у зменшенні післяопераційної летальності, процента хворих із клінічними проявами серцевої декомпенсації, коронарної патології, порушень серцевого ритму. Динаміка параметрів центральної гемодинаміки у хворих основної та контрольної груп наведена у табл. 2.

Як видно з таблиці, у хворих основної групи в порівнянні з контрольною показники інотропної функції серця більші, а частота серцевих скорочень – рідша, що свідчить про більш компенсовану скоротливу здатність міокарда та більш економний режим роботи серця.

Загалом, пацієнтки першої групи суб'єктивно легше переносили спеціальне лікування. Лише в однієї з них превентивна терапія не привела до стабілізації стану.

Таким чином, проведені попередні дослідження можуть бути підставою для формування таких висновків:

1. В онкологічних хворих ПТ може викликати та (чи) провокувати порушення стану ССС, які залежать від дози та локалізації опромінення, наявності фонової кардіопульмональної патології.

2. Порушення ССС в онкологічних хворих при опромінуванні грудної клітки проявляються переважно стійкими пору-

шеннями серцевого ритму на фоні зниження скоротливої здатності міокарда, супроводжуються погіршенням легеневої гемодинаміки, що може свідчити про наявність у них особливого варіанту серцевої декомпенсації.

3. Своєчасна діагностика, лікування виявлених та попередження можливих проявів патології ССС в онкологічних хворих приводить до зменшення ускладнень променевого та комплексного протипухлинного лікування.

Література

1. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. – М.: Медицина, 1985. – 239 с.
2. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. – М.: Медицина, 1991. – 464 с.
3. Skopek J., Kolesnikov-Gauthier H., Wirquin V. // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2000. – Vol. 15, № 1. – P. 30-37.
4. Насонова А.М., Роздільський С.І., Роздільська О.М. // *УРЖ.* – 1999. – Т. VII, вип. 1. – С. 60-61.
5. Ковальов В.Б., Височина І.Ф. // *УРЖ.* – 2000. – Т. VIII, вип. 2. – С. 150-152.

О.М. Роздільська
Харківська медична академія
післядипломної освіти

Сучасні проблеми санаторно-курортного лікування в онкології

Contemporary problems of sanatorium resort treatment in oncology

Сучасна курортологія в Україні має безальтернативні теоретичні та організаційно-реальні можливості лікування й профілактики різних категорій хворих.

Саме в санаторії та на курорті існують умови для оптимальної реабілітації будь-якого хронічного захворювання. Наявність природних факторів кліматотерапії, бальнеотерапії та геліодів, курортного стереотипу, фізіотерапії та психотерапії дозволяє оптимально реалізувати програму всіх аспектів реабілітації. Крім цього, теоретично обґрунтовано та практично доведено доцільність ранньої курортної реабілітації хворих на більшість хронічних захворювань з метою їх доліковування після перенесеної клінічної катастрофи, операційних втручань, травм та ін.

Проблема санаторно-курортної реабілі-

тації хворих на злоякісні захворювання завжди була і залишається донині досить складною, не зовсім вирішеною та перспективною для обговорення саме в клінічній онкології.

Останніми роками як в онкології, так і у фізіотерапії та курортології з'явилося багато теоретичних та клінічних наукових досліджень щодо можливості та необхідності використання фізичних чинників у лікуванні онкологічних хворих (Терещенко І.П., 1989, Лобода М.В., 1998).

Ця проблема, вельми дискусійна та організаційно не вирішена в Україні, потребує підведення теоретичної бази та обговорення таких методичних питань, як показання та протипоказання до лікування онкологічних хворих із застосуванням лікувальних фізичних чинників, умови оздоровлення їх у санаторіях та на курортах. На жаль, фізіотерапію та курортне лікування при онкологічних захворюваннях безапеляційно вважають протипоказаними (Пономаренко Г.Н., 1998). Водночас існують досить численні публікації в медичних виданнях щодо фізіотерапії в онкології. В навчальній програмі з фізіотерапії та курортології понад 10 останніх років існує лекція та семінар з фізіотерапії в онкології.

На нашу думку, за таких обставин проблема курортного лікування має два головних аспекти, а саме: можливості курортного лікування онкологічних захворювань та обґрунтування доцільності лікування хворих після перенесеного онкологічного захворювання з приводу супровідної патології за допомогою лікувальних фізичних факторів.

До патогенетичної фізіотерапії в онкології

можна віднести методи застосування фізичних чинників з метою видалення пухлин.

Наприклад, існують методи видалення поверхнево розташованих пухлин за допомогою фізичних факторів – діатермокоагуляції, застосування лазерного скальпеля, видалення пухлин за допомогою охолодження та ін. Але ці методи ким мають як переваги, так і значні недоліки в порівнянні з класичним хірургічним лікуванням, що зумовлює існування всіх даних методів у поєднанні, паралельно (Ефанов Е.И., 1980, Доценко А.П., 1988; Мельников Р.А., 1990).

Заслужують на особливу увагу засоби підвищення чутливості до променевого та хемотерапевтичного лікування за допомогою ультразвукової, надвисокочастотної та ультрависокочастотної фізичної гіпертермії. Ці методи не є класичними для фізіотерапії, вони потребують спеціального обладнання та підготовки персоналу, але свідчать про можливість саме апаратних методів фізіотерапії в онкології (Гусев А.Н., Осинский С.П., 1990).

Особливе місце в патогенетичному протипухлинному лікуванні займає фотодинамічна терапія, яка застосовує поєднання лазерного випромінювання та препарату, який підвищує чутливість клітин до світлового діягу електромагнітних коливань. Вона отримала заслужене визнання в нашій країні та за кордоном (Странадко Е.Ф., Скобелкин О.В., 1995).

Окреме питання у фізіотерапії становить обґрунтування та клінічне випробування застосування фізичних факторів з метою оптимізації медикаментозної терапії (Улащик В.С., 1994, Роздильская О.Н., 1997), в разі онкології це стосується насамперед хемотерапії. Встановлено, що постійний струм може підвищувати концентрацію хемопрепарату в пухлині. У минулому для онкологічних хворих були навіть розроблені методи електрофорезу та фонофорезу протипухлинних препаратів, які не отримали позитивної оцінки з боку онкологів (Зобнина Т.В., 1988).

Ми експериментально довели можливість попередження побічної дії хемопрепаратів на стан гемостазу за допомогою постійного струму

високої інтенсивності.

Особливу увагу приділяють також оптимізації ПТ.

Існує думка, що лазерне випромінювання низької інтенсивності в разі опромінювання крові онкологічних хворих оптимізує ПТ внаслідок підвищення кількості Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів (Купин В.И., Трапезников Н.Н. та ін., 1985).

Є спроби удосконалення ПТ за допомогою лікувальних фізичних факторів (ЛФФ): електромагнітних коливань міліметрового діапазону, змінних магнітних полів, лазерного випромінювання низької інтенсивності. Цими факторами впливали на ділянку пухлини або рефлекторно-сегментарно до чи після ПТ з доведеними позитивними клінічними ефектами.

Існують реальні результати позитивного застосування фізичних чинників з метою лікування місцевих променевих ушкоджень.

Висловлюється думка щодо можливості будь-якого фізичного фактора викликати як місцеві, такі загальні зміни в організмі хворого на з'явісний новоутвір залежності від умов проведення процедури. Місцеві зміни спостерігаються в зоні дії та проявляються в деструкції пухлинних клітин, структурно-функціональних порушеннях їх мембран, підсилення ступеня оксигенації пухлини, інтенсифікації обмінних процесів у ній, зміні антигенних властивостей пухлинних клітин, активації перифокальної запальної реакції. Загальні зміни проявляються в підвищенні функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, зміні інтенсивності та напрямку обмінних порушень в організмі, активації неспецифічної та специфічної імунних реакцій гуморального та клітинного імунітету. Вважають, що поєднання локальної дії на первинний осередок та одночасної активації захисних та протипухлинних реакцій організму є перспективним варіантом комплексної терапії, спрямованої на поліпшення віддалених результатів. Наприклад, застосування постійного та змінних магнітних полів у хворих на пухлини шкіри, нижньої губи, зовнішніх статевих органів, легень, грудної залози, шийки матки, шлунка, товстої кишки, стравоходу, горлані обґрунтовано можливостями факторів знижувати вміст

ДНК у клітинах пухлини та знижувати їх мітотичну активність, а в комплексі з хемотерапією та ПТ – побічну дію на органи кровотворення та місцеві променеві ушкодження. Лазерне випромінювання діє за рахунок впливу на синтез ДНК, РНК та білка (Терещенко І.П., Переверзева Э.Р., Сыркин А.В., 1989).

Співробітниками Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України та Харківської медичної академії післядипломної освіти обґрунтована можливість застосування інгаляцій ізоптину в хворих після ПТ для лікування та попередження проявів променевого пухлинити (Роздильская О.Н., Роздильский С.И., Климук О.В., 1997). Експериментально доведена можливість та доцільність лікування променевих ушкоджень серцево-судинної системи за допомогою постійного струму, імпульсних струмів низької частоти та ультразвуку (Роздильская О.Н., Якимова Т.П., Кононенко Е.К., 1993). Зниження побічної дії L-тироксину при лікуванні раку щитоподібної залози за допомогою також інгаляцій ізоптину продемонстрували роботи Роздильського С.І. та Насонової А.М. (1998).

Не можна не відзначити попит на застосування фізичних факторів симптоматичного лікування онкологічних хворих, які не підлягають радикальній протипухлинній терапії. До них належать методи знеболювання – центральна електроаналгезія, електросон, електропунктура, електростимуляція, магнітотерапія, пневмомасаж та ін. (Гершанович М.Л., Пайкин М.Д., 1986).

Досить актуальним визнають питання супровідної фізіотерапії онкологічних хворих. Супровідне лікування таких пацієнтів за допомогою фізичних чинників у першу чергу може бути обґрунтовано механізми лікувальної дії різни носіїв фізичної енергії.

Обґрунтуванням застосування фізичних факторів в онкології є теоретичні та клінічні аспекти їх відношення до канцерогенезу.

Так, існують фізичні фактори чинючі їх застосування, які стимулюють зростання пухлин та їх метастазування. До них належать висо-

коінтенсивні загальні термічні та контрастні процедури (пелоїди, термічні та контрастні ванни), інтенсивні механічні коливання, надмірні дози ультрафіолетового випромінення. Дискутується питання щодо канцерогенного напрямку дії електромагнітних коливань високочастотного, надвисокочастотного, так званого «короткого» діапазонів.

Разоміжним, заслуговують на увагу дослідження механізмів протипухлинної дії таких фізичних чинників: постійного струму, ультразвуку, магнітних полів, лазерного випромінення. Окремо досліджують можливості застосування фізичних факторів нетеплового діапазону в онкології – імпульсних струмів низької частоти в різних варіантах, голкотерапії.

Можливості курортного лікування та фізіотерапії в онкології зумовлені кількома відомими механізмами лікувальної дії фізичних факторів. До них передусім належить універсальна дія фізичних факторів на стан кровообігу та мікроциркуляцію, що становить один із специфічних аспектів дії будь-якого джерела фізичної енергії. Доведена позитивна дія факторів на серцево-судинну та бронхо-легеневу системи хворих, можливість стимуляції функціонального стану ендокринних залоз та нормалізації стану центральної, вегетативної та периферичної нервової системи, імунорегулювальної дії, дії на стан кровотворної системи; пролізагальної, репаративної, знеболювальної та седативної, психотерапевтичного впливу нових та оригінальних фізіотерапевтичних методик. До того ж, викликає чимало проблем розповсюдження непрофесійної монофізіотерапії онкологічних захворювань нефахівцями, а також особливе позитивне ставлення даної категорії хворих до різних немедичних методів лікування, до яких досить часто належать і різні фізичні чинники. Вважаємо, слід ще раз підкреслити, що застосування фізичних

чинників у онкологічній категорії хворих може бути довірено лише спеціалісту, який має подвійну професійну підготовку онколога та фізіотерапевта, або ж належить його здійснювати при подвійному нагляді цих фахівців.

Виходячи з цього, метою санаторної реабілітації онкологічних пацієнтів є підвищення ефективності їх лікування за рахунок оптимізації комплексної протипухлинної терапії шляхом застосування оптимального професійно обґрунтованого та вельми необхідного позитивного психологічного курортного стереотипу, природних та преформованих фізичних чинників.

У Харківському регіоні нині є теоретична та організаційна база для вирішення цієї проблеми.

Організаційно пропонується створення відділень санаторної реабілітації онкологічних хворих, яких будуть скеровувати на етапне лікування після висновків диспансерної комісії на базі ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ за участю кваліфікованого курортолога-фізіотерапевта.

Результатом спільного обговорення цієї проблеми онкологами ІМР, спіробітниками кафедри фізіотерапії та курортології ХМАПО та представниками Харківського філіалу АТ «Укрпрофздравниця» пропонується такі категорії хворих, які підлягають реабілітації:

хворі на передракові захворювання після радикального лікування;

онкологічні хворі в процесі чи після променевого й комплексного лікування;

онкологічні хворі з місцевими променевими ушкодженнями.

Таким чином, проблема санаторно-курортного лікування онкологічних хворих є досить актуальною, потребує організаційних та професійних рішень з боку як онкологів, так і курортологів; реабілітація саме цих хворих необхідна та соціально значуща в Україні, а курортний її етап може бути найбільш ефективним і

перспективним в онкології.

А.В. Свиначенко, С.І. Роздільський, О.М. Тарасова

Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)

Спектр побічних реакцій і підходи до оцінки токсичності сучасного хемопротеневого лікування раку прямої кишки

The spectrum of side-effects and approaches to evaluation of toxicity of modern chemotherapy for rectal cancer

У 1960-ті роки, коли починалася ера ад'ювантного хемопротеневого лікування раку прямої кишки (РПК), клініцисти виходили з простого припущення: променево-терапію (ПТ) необхідно використовувати з метою місцевої ерадикації пухлини, а хемотерапія (ХТ) має сприяти знищенню субклінічних віддалених метастазів. Сьогодні немає підстав вважати таку концепцію несучасною [1]. Ад'ювантне хемопротенево лікування РПК найчастіше застосовують згідно з американським або з європейським стандартом. Перший передбачає проведення ХТ після, а другий – до радикальної операції [2].

З радіотерапією асоційований широкий спектр реакцій з боку нормальних тканин. Жоден звіт про проведену радіотерапію не може вважатися повноцінним, якщо не подає відомостей про побічні ефекти лікування [3]. Водночас аналіз публікацій в європейських

журналах, присвячених проблемам онкології та радіології, доводить, що в 1/3–1/2 з них немає жодної згадки про ускладнення протипухлинного лікування [4]. Крім того, досі не існує єдиної загальноприйнятої шкали токсичності радіотерапії. Це спонукає радіологів створювати власні карти обліку променевих реакцій для кожного конкретного дослідження, що унеможливує порівняння. Найнаочніше дане положення можна проілюструвати таким прикладом: із 90 статей, опублікованих у 1938–1986 рр. стосовно ПТ раку шийки матки, тільки в 30 була представлена інформація щодо пов'язаних із лікуванням ускладнень. І при цьому було використано 22 різні системи обліку променевих реакцій [5]!

На наш погляд, сучасна шкала токсичності ПТ мусить відбивати:

а) суб'єктивні (виявлені згипальників для пацієнтів) і об'єктивні (отримані при фізикальному, лабораторному та інструментальному дослідженні) дані;

б) поділ побічних ефектів ПТ на ранні й пізні (як прогностично і клінічно важливіші);

в) ступінь косметичних і/чи функціональних порушень;

г) стохастичні (незалежні від дози проміння; імовірність їхнього виникнення підкоряється принципу «всі або нічого»); наприклад, ра-

Таблиця 1 – Порівняльна характеристика різних систем обліку побічних ефектів радіотерапії

Система	Переваги	Недоліки
R TOG/EORTC	Детально описує можливі променеві ушкодження більшості органів	Допускає використання різних ознак для оцінки функції одного органа. Потребує оцінки досвідченого радіотерапевта
LENT/SOMA	Дуже детальна. Оцінює суб'єктивну й об'єктивну симптоматику і результати лабораторних тестів	Різні ступені ушкодження можуть інколи відповідати однаковій кількості балів*
European	Оцінює окремі ознаки, а не орган в цілому. За рахунок цього можливо відмовитися від вираження ступеня променевого ушкодження органа в цілому як суми балів окремих симптомів	Її клінічна оцінка остаточно не завершена
WHO	Є «спадкоємцем» систем, застосовуваних в онкології	Оцінює тільки ранні променеві реакції

Примітка. * – наприклад, набряк і променева виразка для шкіри.

діаційоно-індукований рак) і нестохастичні (зумовлені поглиненою СОД; можуть бути поділені за ступенями, які найчастіше формують 4-бальну шкалу: немає/легкий/середній/тяжкий; наприклад, променеві реакції шкіри й підшкірної клітковини) ефекти опромінення.

Було здійснено кілька спроб розробити уніфіковану систему обліку токсичності радіотерапії [4, 6–8]. Головні переваги та недоліки, властиві кожній із них, наведені в табл. 1.

Жодна з даних розробок дотепер не стала загальноприйнятною. З 1995 р. найбільш широко застосовують систему LENT/SOMA. Перша частина даної аббревіатури означає, що система призначена для оцінки пізніх променевих ефектів нормальних тканин (Late Effects Normal Tissues), а друга відбиває ключові елементи, що формують шкалу (Subjective – суб'єктивні скарги, Objective – фізикальні дані, Management – методи медикаментозної або хірургічної корекції, Analytic – лабораторні дані).

Для кожного органа й системи існує свій перелік критеріїв SOM, що відбивають токсичність лікування за 4-бальною шкалою: 1 – легкий, 2 – середній, 3 – тяжкий, 4 – загрозливий для життя. Ступені 0 (відсутність токсичності) і 5 (фатальна) не відображуються. Для кожного органа рекомендується певна кількість критеріїв SOM, що підлягають оцінці (наприклад, для шкіри, прямої кишки, сечового міхура – 14, для гематологічних показників, слизових оболонок – 9, стравоходу – 11). Кожен критерій оцінюють за згаданою вище шкалою, потім суму всіх балів поділяють на кількість аналізованих ознак, і отриманий результат є кількісним вираженням ступеня токсичності.

Тут важливим є застереження про те, що пацієнт може мати високі бали токсичності за одним чи кількома критеріями і низькі за більшістю решти. У результаті загальна невисока сума балів створює ілюзорне уявлення про низьку токсичність за наявності дуже серйозних функціональних порушень. Наприклад, променева стриктура прямої кишки, що вима-

гає накладення постійної колостоми, може «розчинитися» у відсутності болю, тенезмів, кровотечі, виразки й порушення ритму випорожнення кишечника.

Вихід з даної ситуації ми вважаємо в регулярному заповненні карт токсичності ПП на різних етапах лікування. Найраціональнішою видається реєстрація променевих реакцій у середині та по завершенні курсу ПП, потім через 3 міс. (облік ранніх променевих реакцій), далі широким протягом усього часу спостереження онкохворого (облік пізніх променевих ушкоджень).

Поряд із цим в онкології та онкогематології існує ще найменше б шкал оцінки токсичності хемопрепаратів [9]. Найбільш широко застосовують рекомендації ВООЗ (WHO), Національного інституту раку США (NCI), Національного інституту раку Канади (NCIC). Ці системи об'єднують принцип оцінки побічної дії цитостатиків за 5-бальною шкалою (0 – немає змін у самопочутті хворого та лабораторних даних; 1 – мінімальні зміни, що не потребують корекції; 2 – помірні зміни, за яких немає необхідності в корекції; 3 – різкі порушення, які потребують негайної симптоматичної терапії та припинення хемотерапії; 4 – загроза для життя). Кожна зі згаданих шкал оперує переважно окремими симптомами чи відхиленнями лабораторних тестів, лише умовно зводячи їх у картину ураження якогось органа чи системи. Але системи оцінки саме широко використовуваного на сьогодні хемопротеневого лікування як комбінації двох агресивних методів дотепер немає, що становить значну проблему для практичної медицини.

Виходячи з викладеного, ми вважаємо, що ідеальна система оцінки реакцій на хемопротеневу терапію (ХПТ) має бути:

- а) повною, тобто відбивати і кількісно оцінювати будь-який клінічно значущий ефект променевої та цитостатичної терапії;
- б) відтвореною, тобто мати мінімальну варіабельність при оцінці одного пацієнта як різними фахівцями, так і тим самим фахівцем при повторному дослідженні;

в) чутливою, тобто «реагувати» на зміну протоколу ХПТ; наприклад, відбивати наростання побічних ефектів ПП при збільшенні СОД чи

Таблиця 2 – Карта реакцій на ПТ РПК

Дата _____					
Показники токсичності	Ступінь				
	0	1	2	3	4
Гематологічні					
гемоглобін (г/л)	МН	> 100	80–100	65–79	< 65
тромбоцити (×10 ⁹ /л)	МН	> 75	50–74,9	25–49,9	< 25
лейкоцити (×10 ⁹ /л)	> 4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	< 1,0
гранулоцити (×10 ⁹ /л)	> 2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	< 0,5
лімфоцити (×10 ⁹ /л)	> 2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	< 0,5
Шлунково-кишкові та слизові					
нудота	В	Незначна	Істотне зниження прийому їжі	Потребує антиеметиків	Неможливість їсти
блювання	В	1/д*	2–5/д*	6–10/д*	> 10/д*
ректит	Ранні реакції				
	В	Біль епізодично, не потребує знеболювальних, пронос 2–3/д, кровотеча епізодично	Біль періодично, знеболювальні ненаркотичні, пронос 4–6/д або тенезми, кровотеча > 2/тиждень	Біль постійно, знеболювальні наркотичні, пронос 7–9/д, тенезми невтримні, кровотеча щоденно	Біль безперервно, рефрактерний, жорсткі тенезми, пронос > 10/д, масивна кровотеча
	Пізні ушкодження				
В	Періодично проноси, атрофія слизової оболонки	Ерозивно-десквамативний ректит, атрофія та телеангіектазія	Виразковий ректит	Стеноз прямої кишки, ректовагінальні та ректовезикальні норичі	
Сечові					
цистит	Ранні реакції				
	В	Сечовилив кожні 3–4 год. по 300–400мл, гематурія м'яка	Сечовилив кожні 2–3 год. по 200–300мл гематурія періодична, макро-	Сечовилив кожні 1–2 год. по 100–200мл, гематурія постійна, макро-	Сечовилив щогодинно по <100мл, гематурія рефрактерна
	Пізні ушкодження				
В	Катаральний цистит, помірна атрофія слизової оболонки з поодинокими телеангіектазіями	Ерозивно-десквамативний цистит, виражена атрофія із зливними телеангіектазіями	Виразковий цистит	Зморщений сечовий міхур (< 100 мл)	
Шкірні					
	Ранні реакції				
	В	Безболісна еритема	Болісна еритема, сухий епідерміт	Постійний біль і набряк, вологий епідерміт	Некротичний епідерміт
	Пізні ушкодження				
В	Пігментація, помірна атрофія	Осередкові атрофія, телеангіектазія, гіпертрофічний дерматит	Атрофія, телеангіектазія, гіпертрофічний дерматит на всьому полі опромінення	Променева виразка, променевий рак	

Примітки. Заповнюється щодня. МН – межі норми; В – відсутність; * д – доба (тут і далі).

Таблиця 3 – Шкала ступенів токсичності ХТ РПК

Дата _____					
Показники токсичності	Ступінь				
	0	1	2	3	4
Гематологічні					
гемоглобін (г/л)	МН	> 100	80–100	65–79	< 65
тромбоцити (×10 ⁹ /л)	МН	> 75	50–74,9	25–49,9	< 25
лейкоцити (×10 ⁹ /л)	≥ 4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	< 1,0
гранулоцити (×10 ⁹ /л)	> 2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	< 0,5
лімфоцити (×10 ⁹ /л)	> 2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	< 0,5
Шлунково-кишкові та слизові					
мукозит	В	Біль зрідка, не потребує знеболювальних, можна їсти, гіперемія слизових оболонок	Біль епізодично, потребує ненаркотичних знеболювальних, заважає їсти, болісна еритема та помірний серозно-геморагічний набряк	Біль постійно, потребує наркотиків, їсти неможливо, виражений серозно-геморагічний набряк	Виразки, некроз, кровотека, необхідність парентеральної підтримки
езофагіт	В	Порушення ковтання твердої їжі	Порушення ковтання м'якої їжі	Можливе тільки ковтання рідини	Ковтання абсолютно неможливе
ентероколіт	В	Біль епізодично, не потребує знеболювальних, пронос 2–3/д, кровотека епізодично, втрата ваги < 5 %	Біль періодично, знеболюючі ненаркотичні, пронос 4–6/доб або тенезми, кровотека > 2/тиждень, втрата ваги < 5–15 %	Біль постійно, знеболювальні наркотичні, пронос 7–9/д, тенезми невтримні, кровотека щоденно, втрата ваги > 15%	Біль безперервно, рефрактерний, жорсткі тенезми, пронос > 10/д, масивна кровотека
Шкірні					
	В	Безболісна еритема	Болісна еритема, сухий епідерміт	Постійний біль і набряк, вологий епідерміт	Виразковий або некротичний епідерміт

Примітки. МН – межі норми; В – відсутність.

Таблиця 4 – Частота і ступінь вираженості побічних ефектів ХПТ РПК

Показники токсичності	Ступінь токсичності, абс./%				Разом, абс./%
	1	2	3	4	
ДГТ (n = 86)					
Шкірні променеві реакції	36/41,8	21/24,4	3/3,6	0/0	60/69,8
Цистит	22/39,2	34/60,8	0/0	0/0	56/62,9
Ректит	28/32,6	24/27,9	22/25,6	8/9,3	82/95,3
Лейкопенія	24/27,9	6/7,0	2/2,3	0/0	32/37,2
Анемія	5/5,8	2/2,3	1/1,2	0/0	8/9,3
ПХТ (n = 46)					
Нудота	8/17,3	4/8,7	1/2,2	1/2,2	14/30,4
Блювання	3/6,5	2/4,3	2/4,3	0/0	7/15,2
Мукозит/ентероколіт	4/8,7	3/6,5	3/6,5	0/0	11/23,9
Лейкопенія	4/8,7	2/4,3	1/2,2	0/0	7/15,2
Тромбоцитопенія	3/6,5	0/0	0/0	0/0	3/6,5
Анемія	3/6,5	2/4,3	1/2,2	0/0	6/13,4

скороченні тривалості курсу радіотерапії, нести інформацію про мінімальну токсичну дозу хемопрепаратів.

Відповідно до даних вимог пропонуємо власну шкалу оцінки токсичності сучасного ХПТ ректального раку. Оскільки ми згодні з думкою Bentzen S.M., Overgaard J. (2001) [3], які вважають, що навіть при наявних недоліках використання раніше опублікованих схем, краще за розробку якихось нових для кожного конкретного дослідження, пропонуємо шкалу, що є адаптованим для ректального раку варіантом шкал токсичності променевої (LENT/SOMA) і цитостатичної (рекомендації ВООЗ, NCI, NCIC) терапії, які найширше використовують у даний час (табл. 2, 3).

Потрібно особливо відзначити, що за умови наявності останніми роками чіткої тенденції до інтенсифікації ХПТ РПК (в тому числі й резектабельних форм) шляхом застосування ПТ і ХТ, послідовно або одночасно без традиційної донедавна перерви між етапами лікування, виявлення причини побічних ефектів, що виникають (суто променеві чи цитостатичні) найчастіше є дуже складним. На нашу думку, у подібних випадках будь-які ефекти, що розвиваються за межами об'єму опромінення, слід вважати поєднаними з ХТ. Актуальність адекватної оцінки токсичності ХПТ зумовлена також відомим феноменом взаємного потенціювання не тільки лікувального ефекту, але й побічної дії радіації і цитостатиків [10].

Пропоновані нами шкали відрізняються від існуючих меншою громіздкістю за рахунок того, що включають найбільш інформативні й часті ускладнення ХПТ. Особливо підкреслюємо, що у випадку виявлення в хворого більш рідкісних порушень (наприклад, електролітного дисба-

лансу, аритмії) їх у жодному разі не можна ігнорувати, але обов'язково відзначати додатково відповідно до правил, передбачених шкалами LENT/SOMA і рекомендаціями ВООЗ щодо оцінки ступеня токсичності ХТ.

З метою вивчення спектра побічних реакцій та їх вираженості пропонувані в даній роботі шкали застосовані при оцінці ступеня токсичності ХПТ у 86 хворих на РПК. Вони отримували лікування в клініці ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ з 1991 по 1997 рр. До групи увійшли 54 чоловіки (62,7%) і 32 жінки (37,2%), середнім віком 59 років (від 39 до 76). Стадія захворювання відповідала Т2N0 у 25,6%, Т2N1 у 13,9%, Т3N0 у 20,9%, Т3N1 у 10,5%, Т4N0 у 18,6% і Т4N1 у 10,5% хворих. Гістотип пухлини – аденокарцинома високого (5,8%), середнього (63,9%), низького (16,3%) або неуточненого (14,0%) диференціювання.

Протокол лікування передбачав проведення передопераційної дистанційної гамма-терапії (86 хворих) у сумарній середковій дозі на пряму кишку, параректальну клітковину і лімфовузлу порожнини таза 40,8 Гр (від 38 до 44 Гр), оперативне втручання (54 хворих, з них 24,1% – черевно-промежинні екстирпації і 75,9% – операції зі збереженням сфінктера) і післяопераційну ХТ (53,5% хворих) 3–6 п'ятиденними циклами 5-фторурацилу 450–500 мг/м²/д і лейковорину 20 мг/м²/д, інтервал між циклами 4–6 тижнів.

Результати оцінки токсичності лікування наведені в табл. 4.

Отримані нами результати показали, що при даному протоколі лікування спектр побічних реакцій та ступінь токсичності не перевищують відомих з літератури [11, 12], а тому прийнятними. Пропоновані нами шкали токсичності ХТ терапії є досить зручними та інформативними при оцінці побічних ефектів ад'ювантного лікування ректального раку.

Література

1. Bourhis J., Mornex F. *The biological basis for chemoradiation // Concomitant Chemoradiation: Current Status and Future* / Ed. Mornex F. – Paris, 1999. – P. 16–25.
2. Glynn-Jones R, Debus J. // *Oncologist* 2001. – Vol. 6, Suppl 4. – P. 29–34.

3. Bentzen S.M., Overgaard J. *Clinical manifestation of normal tissue damage*. In: *Basic Clinical Radiobiology*. Ed. by G.G. Steel. – London, 2001. – P. 87-97.
4. Dische S., Warburton M.F., Jones D., Lartigau E. *Radiother. Oncol.* – 1989. – Vol. 16. – P. 103-108.
5. Tubiana M. // *Int. J. Biol.* – 1989. – Vol. 55. – P. 497-511.
6. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 31, №5. – P. 1341-1346.
7. Pavy J.-J., Denecamp J. // *Radiother. Oncol.*, 1995. – Vol. 35. – P. 11-60.
8. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Wincler A. // *Cancer*. – 1981. – Vol. 41. – P. 207.
9. Groopman J.E., Itri L.M. // *J. of the Nation. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91, №19. – P. 1364-1369.
10. Tannoc I.F. // *Radiother. Oncol.* – 1989. – Vol. 16. – P. 83-101.
11. Lupattelli M., Maranzano E., Bellavita R. et al. // *Tumori*. – 2001. – Vol. 87, №4. – P. 239-247.
12. Au E., Koo W.H., Lee K.S. et al. // *Cancer Invest.* – 2001. – Vol. 19, №4. – P. 340-345.

В.П. Старенький, В.А. Мороз,
Л.Я. Васильєв
Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН України (м. Харків)

Променеві реакції та ускладнення при опроміненні недрібноклітинного раку легень в режимі прискореного фракціонування

Radiation reactions and complications at irradiation of non small cell lung cancer with accelerated fractions

Променева терапія (ПТ) – один з ефективних і широко використовуваних методів лікування недрібноклітинного раку легень (РЛ). Через високу первинну занедбаність, що досягає, за деякими даними, 71–80 % [1, 2], і неможливість з цієї причини проведення радикального оперативного лікування, на практиці ПТ залишається одним із широко використовуваних і досить ефективних методів терапії РЛ. Останнім часом доведено ефективність використання режиму прискореного фракціонування, що дозволяє поліпшити безпосередні й найближчі результати допомоги хворим [1, 3].

В умовах проведення стандартних режимів ПТ радіологи часто стикаються зі специфічними реакціями й ускладненнями, що іноді перешкоджають подальшій терапії, а також значно погіршують якість життя пацієнтів. Особливо актуальна ця проблема, за даними літе-

ратури, при використанні саме інтенсифікованих методик ПТ, які супроводжуються підвищеною частістю і вираженістю специфічних променевих реакцій та ускладнень [4, 5].

Метою нашої роботи було вивчення особливостей місцевих променевих реакцій і ускладнень при проведенні ПТ РЛ за методикою прискореного фракціонування.

У роботі проаналізовано дані 93 чоловіків, віком 45–60 років, з РЛ III стадії, з яких 32 одержували ПТ традиційним способом (контроль) і 36 – прискореним фракціонуванням (група дослідження). За віковим складом, стадією пухлинного процесу (IIIA/IIIB), супровідними захворюваннями (бронхіти, хронічні неспецифічні захворювання легень, гіпертонічна хвороба тощо) групи були порівнянними. Плоскоклітинний рак діагностовано у 49 хворих, а аденокарциному різних ступенів диференціювання – у 19. Соматичний статус усіх хворих за шкалою Карновського становив не менше 80 балів.

В основу оцінки променевих реакцій з боку легень покладено принципи класифікації SOMA/EORC [6]. Променеве лікування проводили на апараті РОКУС-АМ за двома різними схемами. В традиційному режимі (контроль) підводили по 1,8–2 Гр за 5 фракцій/тиждень до СОД 55–65 Гр. У випадку виявлення низького ступеня диференціювання пухлини додатково в обсяг опромінювання включали над- і підключичні лімфовузли, розташовані праворуч і ліворуч. Тривалість лікування в середньому становила 40–45 днів. Прискорене опромінювання здійснювали по 1,8 Гр двічі на добу з інтервалом у 6 годин (10 фракцій/тиждень), до СОД 72 Гр із тижневою перервою після СОД 36 Гр та загальною тривалістю лікування в середньому не більше 35 днів. По закінченні ПТ переважна більшість пацієнтів у подальшому одержували курси поліхемотерапії (ПХТ) із включенням у схеми цисплатину, вепезиду, блео-

Режим опромінювання	Клінічний прояв пухлини		Рентгенологічна ознака пухлини (термін до 2 міс.)			Променевий фіброз (термін 6–7 міс.)	
	ступінь вираженості	абс. (%)	часточкова інфільтрація, абс.	поширення і збагачення рисунка, абс. (%)	розвиток масивного часточкового набряку, абс.	I ст., локальний, абс. (%)	II ст., виражений локальний або дифузний, абс. (%)
Стандартний класичний (n = 32)	слабкий	9 (28±8)	—	—	—	6 (19±7)	2 (6±4)
	помірний	20 (62±9)	1	1			
	виражений	3 (19±6)	2 (6±4)				
Прискорений (n = 36)	слабкий	5 (14±6)	—	—	—	8 (22±7)	8 (22±7)*
	помірний	14 (39±8)	1	2	—		
	виражений	17 (47±8)*	1	2	2		
			8 (22±7)*				

Примітка. * — $p < 0,05$ відносно аналогічного показника в контролі.

міцину, таксотеру.

Результати оцінювали клініко-рентгенологічно безпосередньо і через 4–5 місяців після завершення ПТ, порівнюючи з вихідними даними. Статистичну обробку проводили за допомогою стандартного набору програм варіаційної статистики. Для визначення найбільш значущих факторів промоції специфічних променевих ускладнень використовували регресійний аналіз порівняння моделей із включенням даних, що відбивають особливості проведення ПТ і ПХТ кожного з пацієнтів порівняно з контролем за формулою:

$$\exp(l_j) [1 + S b_k z_k]$$

де j відбиває чотири категорії реакцій, що мали порівняльні режими опромінювання (1 — відсутність ускладнень, 2 — помірні реакції до II ступеня за SOMA, 3 — II ступінь пневмоніту чи незначний фіброз легень, 4 — ушкодження III і більших ступенів);

z_k — змінні, що вказують на особливості лікування, описані вище, відповідно, щодо ПТ і ПХТ. При цьому об'єм опроміненої легені, вираженість ранньої реакції, клінічні прояви тощо виражали в балах [7].

За 4–5 місяців після ПТ клінічні дані демонстрували повну резорбцію пухлини: в 1-й групі — в 4 (12,5±6%), 2-й — у 11 пацієнтів

(30,6±8%). При аналізі найближчих результатів встановлено, що протягом одного року в 1-й групі живі 8 осіб (25±8%), а в 2-й — 19 (52,8±9%) ($p = 0,05$). Це свідчить на користь кращих безпосередніх і найближчих результатів проведеного лікування і в цілому відповідає літературним даним [1, 4, 5].

Місцеві променеві реакції спостерігали на шкірі, а також в органах грудної клітки (стравохід, легені). Променева реакція шкіри (різні варіанти еритеми) мала місце в пацієнтів обох груп, без статистичної різниці. При подальшому спостереженні через 3 місяці виявлялися зміни у вигляді диспигментації у 13 (40,6±9%) хворих 1-ї і в 18 (50±8%) 2-ї групи ($p < 0,05$).

Клінічні прояви пульмонітів (сухий кашель, субфебрильна лихоманка, болі в грудній клітці) відзначали у всіх хворих. Активну медикаментозну терапію призначали тільки при помірних і виражених клінічних проявах. Основою оцінки ступеня тяжкості були рентгенологічні дані.

Як видно з представлених даних, у контролі легкий варіант клінічного перебігу пульмонітів без визначеної рентгенологічної динаміки спостерігали в 9 (28,1±8%) хворих, помірний — у 20 (62,5±9%), причому в 2 пацієнтів цієї групи рентгенологічна картина відрізнялася часточковою інфільтрацією і посиленням легеневого рисунка (II ступінь легеневого пульмоніту). Клінічно виражений легеневий пульмоніт (ЛП) було констатовано у 3 (9,4±6%). У пацієнтів, що одержували ПТ у режимі прискореного фракціонування, легкий перебіг відзначали у 5 (14±6%) осіб, помірний — у 14 (39±8%). І в цій же групі в 1 хворого рентгенологічно зафіксовано часточкову інфільтрацію, що відповідала полюопроміненню, а ще у 2 — посилення і збагачення легеневого рисунка, що відповідно визначало II і I ступінь ЛП. Ще в 17 (47±8%) пацієнтів цієї групи спостерігали виражений пульмоніт, причому в 5 випадках рентгенологічно відзначено масивну інфільтрацію, що відповідала III ступеню ЛП за SOMA/EORC.

Виражений тип ЛП потребував перерви в проведенні ПТ у 3 хворих (12±7%) групи дослідження. Крім того, ЛП із вираженою симптоматикою в 2-й групі, порівняно з 1-ю, був вірогідно вище (відповідно, 47±8 і 9±6%; $p < 0,05$). Зазначений факт підкреслює значущість рентгенологічних досліджень у діагностиці ЛП за проведення інтенсивних методик ПТ.

При визначенні значущих факторів промоції ЛП порівняльним моделюванням встановлено залежності ризику їхнього виникнення по-спідовно від СОД, фракційної дози і обсягу опроміненої тканини легені. Останній фактор посідав друге місце за значущістю при опромінуванні не менш ніж третини легені.

У терміни від 3 до 8 місяців у хворих досліджуваних груп оцінювали ознаки фіброзу легень, про що можна судити з таблиці. Максимальна частість діагностування променевого фіброзу припадала на термін від 6 до 7 місяців після ПТ. Отже, на наш погляд, оптимальним для оцінки ефективності ПТ є період 4–5 місяців.

Встановлено, що локальний фіброз, який відповідає полюопроміненню (I ступінь), у контролі спостерігали у 6 (19±7%), а в групі дослідження — у 8 пацієнтів (22±7%). Виражений локальний (II ступінь і вище) чи дифузний фіброз, як правило, супроводжувався дихальною недостатністю II–III ступенів і, відповідно, виявився у 2 (6±4%) і 8 пацієнтів (22±7%). Хоча частість виникнення променевих фіброзів у досліджуваних групах була статистично нерозрізненною, при проведенні опромінювання за прискореною методикою вірогідно частіше траплялися клінічно тяжчі ускладнення, що значно погіршувало якість життя хворих у період проведення подальших курсів ПХТ та по їх завершенні.

Реакція слизової оболонки стравоходу проявлялася приблизно до середини курсу ПТ. Разом з тим інтенсивність клінічних проявів езофагітів у досліджуваних групах не відрізнялася, хоч їхня частота була виражено вищою при проведенні прискореного опромінювання (відповідно, 25±8 і 69±8%; $p < 0,05$).

Отже, ПТ раку легені за методикою прискореного фракціонування дозволяє досягти кращих безпосередніх і найближчих результатів, ніж традиційне опромінювання.

У реалізації планів ПТ за типом прискореного фракціонування вірогідно частіше трапляються променеві реакції з тяжким перебігом, які значно ускладнюють ведення хворих даної категорії. Це, безперечно, необхідно враховувати при проведенні променевого лікування.

Література

1. Kachnic L.A., Powell S.N. // *Journ. of Nation. Cancer Inst.* — 2002. — Vol. 94, № 10. — P. 289–293.
2. Орлова Р.В. // *Практ. онкол.* — 2000. — № 3. — С. 17–20.
3. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 1. — С. 48–55.

4. Armstrong J., Gibney C.M. // *Radiother. and Oncol.* – 2000. – № 56. – P. 157-167.
5. Non-small cell lung cancer collaborative group. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer. A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials* // *Brit. Med. J.* – 1995. – Vol. 311, № 7010. – P. 899-909.
6. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 31, № 5. – P. 1341-1346.
7. Murray P., Nadel L. *Textbook of Respiratory Medicine*, 3rd ed. : W.B. Saunders Co. – 2000. – 324 p.

В.В. Степула, Н.В. Марцинківська,
Л.П. Антонова, Л.І. Богданович,
Н.І. Рябченко, Л.В. Ланова

Одеський обласний онкологічний диспансер

Деякі дані спостереження променевих ушкоджень шкіри при комплексному лікуванні раку грудної залози

Some data about skin radiation lesions at complex treatment for breast cancer

Рак грудної залози (РГЗ) убагачаєох країнах світу залишається однією з важливих проблем і основних причин смертності жінок. Протягом останніх десятиріч відбувається неухильне зростання захворюваності на РГЗ і смертності середнього контингенту хворих. Згідно з даними Національного канцер-регістру України летальність від даної недуги становить 15%. В Одеській області у 2001 році захворюваність на РГЗ склала 68,1 випадку на 100 тис. населення. Регіон посідає друге місце в Україні за цим показником.

При відносно високій хірургічній техніці хемопроменевої терапії при РГЗ ІІА–ІІВ стадій уперед і після операційного періоду проводять у великому обсязі, а на фоні проведення лікування відзначають токсичну дію хемопрепаратів та променеві ускладнення.

Вивчення частоти променевих ушкоджень шкіри й розташованих нижче тканин, проведені співробітниками МРНЦ РАМН (м. Обнінськ) показало, що через 5 років і більше після променевої терапії (ПТ) місцеві променеві ушкодження визначені в 41,5% хворих. Частка гамма-терапії в них становила 50%. У даний час частість пізніх променевих ушкоджень шкіри й розташованих нижче тканин коливається в межах 10%.

Механізм протипухлинного ефекту виникає в тканинах:

при прямій ушкоджувальній дії випромінен-

ня та хемопрепаратів на пухлинну клітину;

збільшенні часу генерації пухлинних тканин настільки, що вони практично перестають розмножуватися;

ушкодженні клітин, що приводить до пригнічення метастазування та інвазивності;

стимуляції імунологічних реакцій, спрямованих на пухлинні клітини;

корекції обмінних порушень пухлинних клітин, після чого вони стають залежними від регуляторних механізмів організму.

Протипухлинні засоби та радіотерапію застосовують у максимально переносних дозах з метою ураження пухлинної клітини на всіх стадіях її розвитку. При цьому дотримуються принципу «радикального лікування» для досягнення кращого лікувального ефекту.

Знання механізму радіаційного впливу на нормальні тканини має велике значення для безпечної практики ПТ, бо найчутливішими органами є кістковий мозок, гонади, слизова оболонка кишечника, лімфатична тканина та кришталікока; помірно чутливі – шкіра, грудна залоза, печінка, нирки та інші органи, тоді як кістки, сполучна тканина й м'язи – відносно резистентні.

За даними літератури, які відповідають і нашим даним, дуже важливим є виділення груп ризику хворих, у яких виникають променеві ушкодження. До них належать:

онкохворі з активним перебігом дистрофічних і запальних змін тканин у зоні можливої дії ПТ;

пацієнти з похибками методології проведення курсу ПТ і перевищенням сумарної осередкової дози йонізуючого опромінення чи ранніми повторними курсами;

хворі зі специфічним фототипом шкіри;

ті, в яких у розвитку лімфостазу верхньої кінцівки як одного з типів променевого ушкодження роль фактора ризику відіграє анатомічно зумовлений тип лімфотоку верхньої кінцівки (уроджене переважання ролі підпхваиноного лімфоколектора в поєднанні зі значною продукцією надключичного);

пацієнти з місцево-поширеними на площі пухлинними процесами, особливо в разі, коли опромінюванню підлягали регіонарні відділи лімфатичної системи; найбільше це стосується

ся пацієнтів з надлишковою масою (понад 15 % від нормальної); хворі, в яких наявні ознаки в 1–4-й групах поєднувалися з похилим віком, ранньою операційною травмою цієї зони після опромінювання тощ.

Для розвитку променевих ускладнень критичною є присутність трьох із зазначених факторів.

Побічні прояви протипухлинних засобів часто виявляються лімітуючими при хемопроменевому лікуванні РГЗ. Виділяють побічні ефекти, зумовлені токсичною дією препарату:

місцево-подразливу дію – флебіти, дерматити та ін.;

системні ускладнення – мієлодепресію, диспептичний синдром, ураження шкіри й слизових оболонок, порушення функції печінки, нирок та інших органів, імунODEпресивну дію з розвитком інфекцій.

За терміном виникнення побічні ефекти умовно підрозділяють на безпосередні, найближчі, відстрочені (віддалені). До безпосередніх, що проявляються відразу чи протягом першої доби, відносять: нудоту, блювання, діарею, гарячку, гіпотензивний синдром. Найближчі виявляються протягом 7–10 днів, до них належать мієлодепресія, диспептичний синдром, неврологічний автоімунні порушення, токсичні ураження органів. Деякі протипухлинні засоби викликають відстрочені побічні ефекти, що виникають за кілька тижнів і пізніше, по завершенні курсу введення. За вираженістю ускладнення хемопроменевої терапії пухлини поділяють на легкі (оборотні) – без додаткових лікувальних заходів; середньої тяжкості – такі, що потребують коригування без припинення лікування, та тяжкі – за яких необхідно припинити хемопроменеву терапію і призначити інтенсивне лікування. Багато побічних ефектів різних препаратів подібні, окремі протипухлинні засоби викликають специфічні побічні реакції та можуть посилювати місцеві й загальні реакції при опромінюванні (5-фторурацил, метотрексат). До факторів ризику при хемопроменевому лікуванні належить залежність токсичної дії цитостатика від шляху його метаболізму в організмі, дози та способу введення. Тому важлива редукція дози цитостатика хворим на РГЗ у разі призна-

чення хемопроменевого лікування.

Дане дослідження було виконано з метою оцінити та зменшити токсичну дію, що виникає при хемопроменевому лікуванні хворих на РГЗ, і збільшити тривалість безрецидивного періоду їх життя.

З 1999 по 2001 рік проліковано 1102 хворих з діагнозом – рак грудної залози: у 1999 р. – 342, у 2000 р. – 377, у 2001 р. – 383 особи. Розподіл контингенту хворих за стадіями захворювання та віком подано в табл. 1.

Таблиця 1 – Розподіл хворих на РГЗ за стадіями захворювання та віком

Вік, р.	Стадія			
	IIA	IIБ	IIIA	IIВ
31–40	34	41	37	20
41–50	112	93	47	46
51–60	97	94	83	70
Понад 60	98	91	84	55
Разом	341	319	251	191

У залежності від стадії захворювання проводили хемопроменеву терапію з подальшим оперативним лікуванням.

Променеве лікування виконували на апаратах дистанційної телегамматерапії АГАТ-Р, АГАТ-Р1 у режимі статичного опромінювання після топометричної підготовки та планування на комп'ютерній системі «тонкий промінь».

При IIA–B стадіях РГЗ лікування починали з передопераційної ПТ у прискореному режимі фракціонування 4–5 Гр на день на кожний об'єм (грудна залоза) відповідно підпунктній зоні СОД 24–30 Гр, еквівалентна – 40–42 Гр з настулною органозберігаючою операцією. Хірург, який планує її виконання, мусить не забувати про вплив ПТ, безумовно очікували погіршення післяопераційних естетичних результатів – гіперемія шкіри, набряк тканин

Моніторинг функціонального стану серцево-судинної системи під час проведення променевого лікування онкологічних хворих
Monitoring of cardiovascular system functional state during radiotherapy in cancer patients

Перш ніж почати виконання операції, необхідно припинити виникнення локального кровотипу. Прискореному режиму фракціонування: РДД 2 Гр, СОД 40–42 Гр. Парасистемальні лімфовузлові операції мали перевагу над системальними лімфатичними. Для досягнення кращих результатів слід використовувати комплексні схеми лікування, що включають у себе операції за схемами CMF, CA, CAF. Дозу метотрексату з урахуванням можливого виникнення макулопапульозних висипів зменшували в хворих похилого віку й у груп ризику. Враховували також фотосенсибілізуювальний ефект 5-фтору-

паморочення, періодичні болі в ділянці серця. Хоч сучасна техніка і методики проведення ПТ на органи грудної клітки дозволяють мінімізувати променеве навантаження на серце, однак нерідко в поле опромінювання потрапляє 15–50% об'єму серцевого м'язу, а сумарне променеве навантаження на серце при цьому досягає 20 Гр. Питання про ступінь впливу медіастинального опромінення на серцеву діяльність та його прогностичне значення залишається поки дискусійним [1–3].

З метою вивчення характеру й специфічності вегетативних реакцій при медіастинальному опромінюванні ми провели дослідження функціонального стану серцево-судинної системи онкологічних хворих безпосередньо в процесі проведення ПТ.

На фоні сеансів ПТ обстежено 14 хворих, яких було поділено на 2 групи. У I групу ввійшли 6 пацієнток віком 38–66 р. з раком лівої грудної залози (РЛГЗ) II–III ст. захворювання (T2 N0–1M0 – T3 N2 M0). У II групі було 8 хворих (56–65 р.) з ректальним раком (РР) II ст. (T3–4N0–X M0). У всіх обстежених пацієнтів була відсутня клінічно значуща супровідна серцево-судинна патологія.

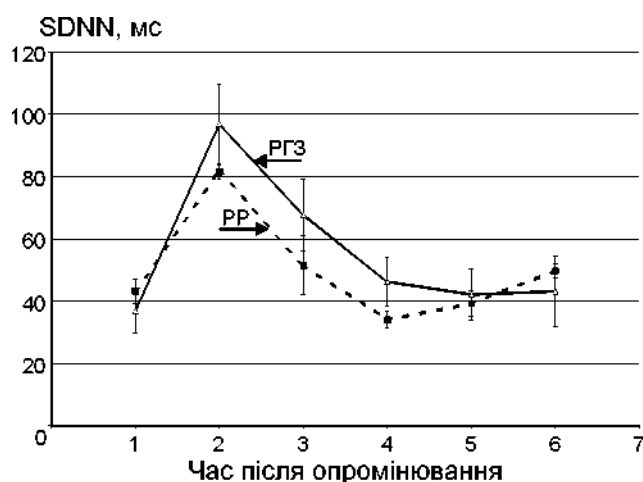
У I групі (жінкам із РЛГЗ) проводився передопераційний курс ПТ фракціями по 2 Гр (5 сеансів на тиждень) з опромінюванням зон регіонарного метастазування до сумарних осередкових доз (СОД) 40–45 Гр. Дози розраховували за допомогою системи дозиметрич-

ного планування РАД-ГРАФ-2, при цьому до поля опромінення могло потрапити до 15–20% об'єму серцевого м'язу. Пацієнтам II групи (з РР) передопераційне опромінювання пухлини проводили фракціями по 4–5 Гр щодня до сумарної дози 20–25 Гр. Таким чином, хворі обох груп отримували різні променеві навантаження на серце.

Обстеження виконували на фоні сеансу ПТ зазвичай на початку курсу лікування (переважно на фоні 3–5-го сеансу). При цьому за допомогою системи Холтерівського моніторингу «CardioSens» (Україна) здійснювали постійну реєстрацію ЕКГ у трьох відведеннях з подальшим комп'ютерним аналізом 10-хвилинних фрагментів запису до сеансу ПТ, відразу після опромінювання та через 0,5; 1, 2 і 3 години після нього. Показники порівнювали за середніми значеннями, обчисленими для кожної часової точки в обох групах хворих.

Порівняльний аналіз традиційних параметрів ЕКГ-кривої та частоти серцевих скорочень не виявив статистично значущої динаміки показників в обох групах. Однак при вивченні часових і частотних характеристик варіабельності серцевого ритму (BCP) відзначені цікаві закономірності. Так, виявлена закономірна зміна параметра SDNN (стандартного відхилення для всіх NN інтервалів), що згідно з класичною інтерпретацією, тестує рівень парасимпатичних впливів на серце. Динаміка SDNN при проведенні сеансів ПТ у хворих на рак грудної залози (РЛГЗ) і РР зображена графічно на рисунку.

В обох групах хворих відразу після опромінювання (точка 2) відзначається підвищення SDNN більш ніж удвічі порівняно з вихідними показниками. Потім, уже через 0,5 години (точка 3), відбувається зниження значень показника, які в подальшому відновлюються практично до вихідного рівня вже через 2–3 години після сеансу опромінювання. Криві, що характеризують обидві групи хворих, розташовуються на графіку практично паралельно, хоча пік кривої, що відповідає I групі, знаходиться вище, ніж пік другої кривої, тобто амплітуда зміни SDNN трохи вища в пацієнтів із РЛГЗ. Слід відзначити також наявність значної міжіндивідуальної варіабельності в хворих на РЛГЗ, однак характер залежності схожий. Варіації



Динаміка стандартного відхилення для всіх RR-інтервалів. По осі абсцис: 1 – значення показника до проведення сеансу ПТ; 2 – безпосередньо після сеансу ПТ; 3 – через 0,5 год.; 4 – через 1 год.; 5 – через 2 год.; 6 – через 3 год. після сеансу ПТ

досліджуваного показника в осіб із РР менш виражені, ймовірно, через те, що ІІ група більш однорідна за віковим складом.

Вірогідність існування змін SDNN може бути продемонстрована шляхом співвіднесення значень на кожній точці із середнім для даного часового інтервалу: для І групи (РГЗ) $s^2 = 47,17$ ($p = 5 \cdot 10^{-9}$); для ІІ групи (РР) $s^2 = 28,30$ ($p = 3 \cdot 10^{-5}$). Оцінка за критерієм Стьюдента також показує вірогідність підвищення SDNN в групі із РГЗ відразу після опромінювання (у 2-й точці) відносно вихідного рівня: $t = 7,42$ ($p < 0,01$). До завершення (в 6-й точці) відбувається вірогідне зниження показника відносно спостережуваного піка: $t = 4,52$ ($p < 0,05$). Аналогічні результати отримані в групі з РР: підвищення SDNN у 2-й точці відносно початкового рівня було вірогідним при $t = 9,70$ ($p < 0,01$); зниження показника через 3 години після опромінювання (6-та точка) відносно піка було статистично значущим при $t = 9,14$ ($p < 0,01$).

Таким чином, при аналізі показників варіабельності серцевого ритму в онкологічних хворих встановлена вірогідна динаміка зміни SDNN на фоні сеансу ПТ. Відзначався ідентичний характер кривих в обох групах з різким підвищенням відразу після опромінювання й подальшим градуальним зниженням до вихідного рівня через 2–3 години. Тип реакції був ідентичним у хворих, що отримували ПТ на ліву половину грудної клітки й на нижній відділ черевної порожнини. Це може свідчити про неспецифічність даної реакції по відношенню до локалізації зони опромінювання. Отже, можна передбачити, що виявлена флуктуація SDNN є стресовою реакцією, яку організм швидко компенсує, відновлюючи до значення, характерного для даного часового періоду в межах глобального циркадного ритму пацієнта.

Порівняти отримані результати з роботами інших авторів складно, оскільки в доступній літературі мінезустріли подібних досліджень, проведених безпосередньо на фоні сеансу ПТ. Зіставляючи ж наші результати з дослідженнями, проведеними на фоні повного курсу ПТ, бачимо, що зміни функціонального стану серцево-судинної системи, які виявляються переважно більшістю авторів [4–6], частіше за все є оборотними й можуть розцінюватися

також як компенсаторна реакція, спрямована на стабілізацію порушень обмінних процесів, у тому числі кисневої недостатності. Однак ми виявили зміни ВСР не тільки в хворих, що отримували медіастинальну ПТ. Це дозволяє припустити можливість розвитку на фоні променевого лікування певної загальної реакції організму, значення якої буде уточнюватися в процесі подальших досліджень.

Отже, отримані результати свідчать про наявність реакції пацієнта, передусім з боку серцево-судинної системи, на проведення сеансу ПТ класичним фракціонуванням. При цьому виявлені зміни організм компенсує протягом 2–3 годин.

З огляду на одноманітність зміни показників ВСР незалежно від зон опромінювання, можна припустити переважно стресовий характер спостережуваної реакції. Це дозволяє вважати, що функціональні зміни, які виникають на фоні проведення ПТ, становлять загальнофізіологічну адаптивну реакцію організму пацієнта на ПТ.

Література

1. Hurkmans C., Borger J., Bos L. et al. // *Radiother. and Oncol.* – 2000. – Vol. 55. – P. 145–151.
2. Hojris I., Ronnow Sand N.P., Andersen J. et al. // *Ibid.* – P. 163–172.
3. Аміразян С.А., Свиначенко А.В. // *УРЖ.* – 1999. – Т. VII, № 4. – С. 445–450.
4. Ковальов В.Б., Височина І.Ф. // *УРЖ.* – 2000. – Т. VIII, № 2. – С. 150–152.
5. Зозуля О.О., Одерій Л.В., Музиченко Л.В. // *УРЖ.* – 2000. – Т. VIII, № 4. – С. 419.
6. Аміразян С.А., Свиначенко А.В. // *Там же.* – С. 412–414.

С.М. Філіппова

Інститут медичної радіології

ім. С.П. Григор'єва АМН України (Харків)

Профілактика та лікування деяких неврологічних ускладнень у онкологічних хворих у процесі променевої терапії та у віддалений період

Prevention and treatment of some neurological complications in cancer patients during radiation therapy and at long term after it

Ускладнення променевої терапії (ПТ) з боку нервової системи досить часто обтяжують перебіг основного захворювання, негативно впли-

ваючи на якість життя онкологічних хворих [1, 2]. Тому досить актуальною є проблема розробки шляхів корекції неврологічних порушень у даній категорії пацієнтів. У сучасній літературі ця проблема висвітлена вельми недостатньо. Головним чином розглядаються питання патогенезу та лікування променевих уражень периферичної нервової системи [3, 4].

У зв'язку з цим метою даної роботи стало вивчення ефективності профілактики та лікування деяких неврологічних ускладнень у хворих із різною локалізацією онкологічного процесу, які отримують променеву терапію.

Обстежено 140 пацієнтів: хворих на рак грудної залози (РГЗ) – 45 (віком 28–50 р.), на рак геніталій (РГ) – 45 (45–79 р.) та рак щитоподібної залози (РЩЗ) (папілярна та фолікулярна форми) – 50 осіб (32–54 р.).

Променеву терапію проводили стандартними методиками, застосовуючи її у хворих на РГЗ в плані перед- (сумарна осередкова доза – СОД 20 Гр) та післяопераційного (СОД 40–45 Гр) опромінювання. Пацієнтам зі злостью новоутворам геніталій ПТ виконували трьома методиками: ДПТ в режимі класичного дробного фракціонування (СОД 30–40 Гр на точки А/В), внутріпорожнинне опромінювання та поєднана ПТ, що включала ДПТ та внутріпорожнинне опромінювання. Пацієнти із патологією ЩЗ проходили комплексну терапію, яка охоплювала оперативне лікування, дистанційну та гамма-терапію у післяопераційному періоді за традиційною методикою (СОД 40–45 Гр), а також повторні курси радіоїодотерапії (740–1850 МБк).

У дослідження входило вивчення анамнестичних даних, сім'ютики захворювання з використанням уніфікованих карт неврологічного дослідження, а також неврологічного статусу і стану церебральної гемодинаміки методом РЕГ. За показаннями (необхідність виключення епілептиформного синдрому, метастатичного ураження головного мозку) проводили ЕЕГ та КТ головного мозку. Обстежували 80 осіб (30 хворих на РГЗ, 30 – РГ, 20 – РЩЗ) на етапі променевої терапії, та 60 (15 з діагнозом РГЗ, 15 – РГ, 30 – РЩЗ) через 12–18 місяців після завершення лікування, що дозволяло оцінити динаміку неврологічних порушень.

Аналіз результатів дослідження показав, що в середині курсу ПТ більшості пацієнтів виставлено неврологічну патологію, яка проявляється, головним чином, такими синдромами: астенічним різного ступеня вираженості (у 100% спостережень), астеновегетативним та вегетосудинної дистонії (ВСД) (у 46,6% хворих на РГЗ, 33,3% – РГ, 55,5% – РЩЗ), неврастенічним (у 53,3% хворих на РГЗ, 40% – РГ, 60 – РЩЗ), вестибулярним (у 16,6% хворих на РГЗ, 33,3% – РГ, 15% – РЩЗ). Відзначено, що синдром ВСД, як перманентний, так і пароксизмальний, спостерігався частіше у хворих на РГХ та РЩЗ. Це може пояснюватися, зокрема, тим, що в зону опромінювання даної категорії хворих потрапляють такі важливі рефлексогенні зони, якими є судинно-нервові пучки шийно-грудного відділу, а також сегментарний відділ вегетативної нервової системи.

Стід зазначити, що на частоту виникнення та тяжкість перебігу неврологічних ускладнень обтяжливо впливає супровідна неврологічна патологія. Так, синдроми ВСД, астеновегетативний, неврастенічний, як правило, відзначалися в пацієнтів із вегетосудинною дистонією (28), наслідками нейроінфекції (12) та ЧМТ (7) в анамнезі. Вони характеризувалися більшою яскравими і стійкими проявами вегетативної дисфункції та потребували медикаментозної корекції.

У хворих на РГ у процесі ПТ відзначена більша частота та вираженість проявів дисциркуляторних порушень головного мозку – вестибулярний та вестибулоатактичний синдроми. Саме в цій групі переважали пацієнти похилого віку, в яких напередні хетапах обстеження було діагностовано дисциркуляторну енцефалопатію на фоні гіпертонічної хвороби та (або) церебрального атеросклерозу. У 3 пацієнтів у процесі променевого лікування розвинулися транзиторні ішемічні атаки (ТІА), у 2 – гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). У разі виникнення ТІА променеве лікування переривали на 5–7 діб з обов'язковим проведенням судинної терапії. Розвиток ГПМК призводив до дострокового припинення спеціального лікування.

Зважаючи на факт обтяжливого впливу супровідної неврологічної патології на перебіг неврологічних ускладнень у онкологічних хворих,

які отримують ПТ, серед обстежених пацієнтів були виділені групи ризику щодо розвитку можливих неврологічних ускладнень такого лікування. І саме цю категорію пацієнтів проводили превентивні курси медикаментозної терапії. Дослідження проведено у 25 пацієнтів, розподілених на дві групи. Першу склали 15 хворих на РГЗ, у яких діагностовано наслідки нейроінфекції та черепно-мозкових травм з дієнцезальним та неврастенічним синдромом. Другу – 10 хворих на РГ із проявами дисциркуляторної енцефалопатії II ступеня гіпертонічного та (або) атеросклеротичного генезу. Ці пацієнти починали отримувати превентивну медикаментозну терапію на початку курсу ПТ. Контрольна група була представлена 20 особам, які не приймали додаткової медикаментозної терапії. Вони розподілилися за нозологічним принципом на дві підгрупи: КІ складала пацієнти з дієнцезальним та неврастенічним синдромом на фоні наслідків нейроінфекції та черепно-мозкової травми; КІІ – пацієнти з проявами дисциркуляторної енцефалопатії гіпертонічного атеросклеротичного генезу. Пацієнти обох груп не відрізнялися за віком, стадією захворювання, методиками лікування. Обстеження проводили на початку та в середині спеціального лікування, оскільки саме в цей період виявлялося прогресування неврологічної симптоматики.

Пацієнтам першої групи призначали: беластан – пігулка двічі на добу, ноотропіл у дозі 800–1200 мг/добу, а також нервохеель до 3 пігулок на добу. Призначення саме цих препаратів було зумовлене патогенетичним механізмом їх дії. Так, беластан сприяє зниженню збудливості симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, чинить заспокійливу дію на ЦНС. Ноотропіл позитивно впливає на церебральний метаболізм та кровообіг. Нервохеель (комплексний біологічний препарат) має антидепресивну, седативну дію, стабілізує нічний сон.

Пацієнтам другої групи призначали такі препарати: трентал 800–1200 мг/добу, (сприяє поліпшенню мікроциркуляції та реологічних властивостей крові); цинаризин – пігулка тричі на добу (знижує тонус гладких м'язів церебральних артерій, поліпшує мікроциркуляцію, знижує збудливість вестибулярного апарату); кардіофіт (комплексний препарат рос-

линного походження, що має седативну дію). Ефективність лікування оцінювали за суб'єктивними (скарги) та об'єктивними (неврологічна симптоматика, показники РЕГ) даними.

У табл. 1, 2 представлена динаміка неврологічної семіотики в процесі променевої терапії у пацієнтів: які отримували превентивне лікування та які не отримували.

Таблиця 1 – Динаміка неврологічної семіотики в процесі ПТ під впливом медикаментозної терапії у пацієнтів першої групи

Семіотика	Перша група (n = 15), %	КІ (n = 10), %
Посилення головного болю	33,3	40
Пароксизмальні стани	13,3	30
Емоційні порушення	53,3	80
Появлення рефлексів	33,3	40
Тремор кінцівок	26,1	40
Зниження пульсового кровообігу	0	10
Зниження тону судин	20	0
Поліпшення венозного відтоку	13,3	0

Таблиця 2 – Динаміка неврологічної семіотики в процесі ПТ під впливом медикаментозної терапії у пацієнтів другої групи

Семіотика (%)	Друга група (n = 10), %	КІІ (n = 10), %
Посилення головного болю	20	40
Запаморочення	20	40
Емоційні порушення	40	60
Оптика-вестибулярний синдром	10	30
Зниження пульсового кровообігу	10	30
Зниження тону судин	20	10
Поліпшення венозного відтоку	20	0

З наведених даних видно, що у пацієнтів, які отримували превентивне медикаментозне лікування, неврологічні ускладнення у вигляді посилення головного болю, пароксизмальних станів, загаморочення, емоційних розладів розвивалися у меншій кількості випадків (в середньому на 20–25%). До того ж клінічні прояви неврологічних симптомів (особливо цефалгічного, вестибулярного, неврастенічного) у них були менш виражені, ніж у пацієнтів, яким це лікування не призначали.

За даними РЕГ в результаті проведеної терапії відзначено позитивні зміни церебральної гемодинаміки в більшій кількості хворих, що проявлялося зниженням судинного тону, поліпшенням венозного відтоку.

Повторне обстеження, проведене в 60 пацієнтів через 12–18 місяців після закінчення курсу ПТ, показало, що приблизно у 30% хворих на РГЗ та РГ присутні синдроми – ВСД, астеновегетативний, та неврастенічний помірного ступеня тяжкості. В цей період пацієнтам призначали препарати ноотропної дії, седативні засоби рослинного походження.

Водночас у більшості хворих на РГЗ (70%) відзначено формування стійких неврологічних синдромів: лікворно-гіпертензивного, вестибулярного, дієнцефального, стійкої невротоподібної симптоматики, яка проявляється, в основному, неврастенічним, астеноіпохондричним, тривожно-фобічним синдромами. У 83,3% обстежених виявлено ознаки ураження периферичної нервової системи з переважанням синдромів цервікалгії, плечолопаткового періартрозу, тракалгії, люмбагії з вираженим вегеталгічним компонентом. Перебіг захворювання у більшості спостережень (майже 70%) відзначався прогресивно-ремітуючим характером. Із 30 пацієнтів 18 отримали інвалідність III та II груп. При цьому ознак рецидиву пухлини не було виявлено в жодному випадку. Зниження працездатності у цієї категорії пацієнтів значною мірою було зумовлене розвитком тяжких і стійких неврологічних порушень.

У зв'язку з цим 20 хворим на РГЗ, що проходили обстеження в клініці ЛМР, ми рекомендували проведення комплексної медикаментозної терапії під наглядом спеціалістів-неврологів замість проживання (двічі на рік). Вибір основних напрямків лікування пацієнтам із неврологічними ускладненнями проводили з урахуванням патогенезу домінуючих симптомів. Призначали вазоактивні препарати, дія яких спрямована на оптимізацію церебрального кровообігу, поліпшення мікроциркуляції: трентал, серміон, кавінтон. Застосовували препарати, які позитивно впливають на метаболічні процеси головного мозку: ноотропіл, мемоплант, енцефобол, мілдронат, фезам; антиоксиданти: вітамін Е. З огляду на частість емоційних розладів у хворих на РГЗ, призначали «малі» транквілізатори (феназепам, гідразепам), антидепресанти у невеликих дозах, (амітриптілін), м'які нейролептики (сульпірид) на термін до 1,5–2 місяців із подальшим прийомом препаратів рослинного походження (деприм, геларіум-гіперікум, новогасит).

Застосовували нестероїдні протизапальні препарати (діктонат, ібуклін, брустан), при цьому віддавали перевагу ін'єкційним формам, супозиторіям, мазям. Динамічний нагляд за пацієнтами, що отримали двалікувальних курси, дозволив виявити позитивну динаміку, яка проявлялася зменшенням вираженості цефалгічного, дієнцефального, неврастенічного синдромів.

Отже, неврологічні ускладнення, які розвиваються в онкологічних хворих у процесі ПТ, мають переважно функціональний характер і проявляються, головним чином, синдромами вегетосудинної дистонії, астеновегетативним, вестибулярним та неврастенічним. На частоту виникнення та перебіг неврологічних ускладнень обтяжливо впливає супровідна неврологічна патологія. Проведення превентивного медикаментозного лікування на початку курсу ПТ онкологічними пацієнтами із супровідною неврологічною патологією сприяє зменшенню частоти виникнення неврологічних ускладнень у середньому на 20–25%.

Хворі на РГЗ підлягають тривалому диспансерному нагляду невролога замість проживання. Вони потребують проведення лікувальних курсів двічі на рік із застосуванням комплексу вазоактивних, ноотропних, седативних препаратів.

Література

1. Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геренштейн И.Г. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. – К.: Здоров'я, 1989. – 180 с.
2. Schultheiss T.E., Kun L.E., Ang K.K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 31. – P. 1093–1112.
3. Пасов В.В. // *Мед. радиол. и рад. безопасн.* – 1995. – № 3. – С. 50–55.
4. Пасов В.В. // *Там же.* – 2002. – № 1. – С. 61–67.