

9. Щербенко О.И., Пархоменко Р.А., Говорина Е.В. и др. // Там же. — 2000. — Т. 46, № 6. — С. 724–727.
10. Синайко В.В. // Онкол. журн. — 2007. — № 2. — С. 85–93.

Т.М. Литвинова, И.А. Косенко, Л.А. Фурманчук,
Г.К.Таргонская

ГУ «Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»,
Минск, Республика Беларусь

Снижение лучевых реакций и осложнений с помощью внутривенного лазерного облучения крови

Reduction of radiation reactions and complications with intravenous blood laser irradiation

Summary. The changes in the number of radiation complications at combination treatment of the patients with uterine body cancer and intravenous laser irradiation of the blood were investigated. The obtained findings were compared with the results of treatment without laser hemotherapy.

Key words: blood, intravenous laser irradiation, reduction of radiation complications.

Резюме. Досліджено зміну кількості променевиx ускладнень при комбінованому лікуванні хворих на рак тіла матки з процедурою внутривенного лазерного опромінювання крові й проведено порівняння отриманих даних з результатами лікування без лазерної гемотерапії.

Ключові слова: кров, внутривенне лазерне опромінювання, зниження променевиx реакцій, зменшення променевиx ускладнень.

Ключевые слова: кровь, внутривенное лазерное облучение, снижение лучевых реакций, уменьшение лучевых осложнений.

Для комбинированного лечения больных раком тела матки (РТМ), одним из компонентов которого в большинстве случаев является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) органов малого таза, характерно возникновение лучевых реакций и осложнений со стороны здоровых тканей, окружающих опухолевый очаг. К ним относят реакции и осложнения со стороны кожи, подкожно-жировой клетчатки, крови, органов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [1–5]. Эти побочные эффекты специального лечения ухудшают качество жизни больных и препятствуют подведению запланированных канцерцидных доз, что может привести к неизлеченности злокачественного процесса.

Медикаментозное лечение радиационных повреждений в большинстве случаев малоэффективно, что свидетельствует о необходимости поиска новых средств, обладающих широким спектром действия. К последним можно отнести физиотерапевтический метод внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК), который в последние годы используется для лечения целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, болезней органов желудочно-кишечного тракта, мочеполовой, неврологической систем и многих других. Установлено, что низкоинтенсивное ла-

зерное излучение, воздействуя на кровь, стимулирует иммунитет, обладает противовоспалительным и антикоагулянтным действиями, нормализует микроциркуляцию, повышает регенеративные свойства тканей, угнетая одновременно рост злокачественной опухоли и процессы ее метастазирования [6–13].

Целью нашей работы стало изучение числа лучевых осложнений при комбинированном лечении больных РТМ с процедурой ВЛОК и сравнение полученных данных с результатами лечения без лазерной гемотерапии.

В исследование были включены 135 больных РТМ I стадии, которые в зависимости от метода лечения были подразделены на 2 группы (1-я — контрольная — 88 больных, 2-я — исследуемая — 47). Всем пациенткам проводили комбинированную терапию, состоящую из сеанса высокодозной контактной лучевой терапии (КЛТ) в дозе 13,5 Гр, операции в объеме экстирпации матки с придатками и ДЛТ на область малого таза с двух противолежащих полей — надлобкового и крестцового — размерами 14 × 16, 16 × 18 см. Лучевую терапию осуществляли на гамма-терапевтическом аппарате «Рокус» в дозах 40 Гр, из которых 20 Гр подводили с центральным блоком размерами 4 × 6 см.

Больным 1-й группы, которым не проводили процедуры ВЛОК, для брахитерапии использовали аппарат «Агат-В», при этом референтной служила точка А. Пациенткам 2-й группы, которых облучали на аппарате microSelectron-HDR, точкой нормировки дозы была выбрана середина миометрия. У больных контрольной группы при КЛТ использовали метракольпостат, исследуемой — метрастат Rotte Endometrial Applicator.

Внутривенное лазерное облучение крови проводили на аппарате отечественного производства ЛЮЗАР-МП одноразовым световодом (длина волны 0,67 Мкм, мощность на выходе световода — 1,5–2,0 мВт). Пять процедур лазерной гемотерапии длительностью 30 мин выполняли до сеанса КЛТ, остальные 5 — на 4–5-е сутки после операции.

Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту женщин, степени распространенности злокачественного процесса, гистологической структуре опухоли и сопутствующим заболеваниями. Изучали число лучевых реакций и осложнений, возникших при ДЛТ, а также послеоперационные осложнения, так как КЛТ могла повлиять на их возникновение. Общую и безрецидивную выживаемость рассчитывали с помощью интервального метода построения таблиц дожития. Степень достоверности полученных данных определяли по t-критерию Стьюдента.

Процедуры ВЛОК больные исследуемой группы переносили без осложнений; более того, были отмечены нормализация сна и уменьшение депрессии, а также снижение артериального давления у пациенток с артериальной гипертензией и нормализация частоты пульса при наличии тахикардии.

Все пациентки отмечали удовлетворительную переносимость сеанса высокодозной КЛТ. Операции в объеме экстирпации матки с придатками у больных контрольной и исследуемой групп прошли без осложнений. Последние были диагностированы в послеоперационном периоде. Поскольку однократная доза величиной 13,5 Гр эквивалентна дозе 40 Гр, подводимой по 2 Гр ежедневно, то не вызывает сомнений, что КЛТ будет влиять на число осложнений, возникших после хирургического вмешательства. Именно поэтому проведение 5 процедур ВЛОК перед началом специального лечения больных для снижения послеоперационных осложнений оправдано. У 15 (17,0 %) женщин контрольной группы возникло 19 (21,6 %) осложнений, среди которых было 5 (5,7 %) со стороны сердечно-сосудистой системы. При этом у 1 (1,1 %) пациентки диагностирована тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Из-за осложнений 6 (6,8 %) пациенткам контрольной группы ДЛТ была начата только через 4 недели. В исследуемой группе появились 7 (14,9 %) осложнений у 6 (12,8 %) женщин, при этом со стороны сердечно-сосудистой системы (по данным ЭКГ — ишемия миокарда) — у 1 (2,1 %). Начали ДЛТ через 10 дней после хирургического вмешательства. Уменьшение общего числа послеоперационных осложнений у больных исследуемой группы, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, связано с воздействием низкоинтенсивного лазерного облучения на кровь.

На фоне проведения ДЛТ у 17 (19,3 %) больных контрольной группы появились лучевые реакции: общая лучевая реакция — у 2 (2,3 %) женщин, энтероколит — 4 (4,5 %), цистит — 5 (5,7 %), лейкопения — 4 (4,5 %). Под влиянием облучения у одной (1,15 %) пациентки произошло обострение ишемической болезни сердца, у другой (1,15 %) — обострение хронического пиелонефрита (таблица). На фоне 10 процедур ВЛОК у 1 (2,1 %) женщины исследуемой группы имел место развитие цистита II степени тяжести ($p < 0,05$). У 6 (6,8 %) больных контрольной группы из-за лучевых реакций не удалось провести ДЛТ в запланированном объеме. Выявлена статистическая значимость между числом лучевых реакций больных 1-й и 2-й групп.

Характеристика и частота лучевых реакций у больных РТМ исследуемой и контрольной групп

Лучевая реакция	Группа			
	1-я		2-я	
	Абс.	%	Абс.	%
Общая лучевая реакция	2	2,30	0	0,0
Лейкопения II ст. тяжести	4	4,50	0	0,0
Энтероколит II-III ст. тяжести	4	4,50	0	0,0
Цистит II ст. тяжести	5	5,70	1	2,1
Обострение ИБС	1	1,15	0	0,0
Обострение хронического пиелонефрита	1	1,15	0	0,0
Всего	17	19,30	1	2,1

Лучевые осложнения возникли у 7 (7,9 %) пациенток, лазерную гемотерапию которым после специального лечения не проводили. Две (2,3 %) женщины имели эпителиит культи влагалища II степени тяжести, 4 (4,5 %) — цистит II степени тяжести и одна (1,15 %) — ректит II степени тяжести. В исследуемой группе число пациенток с лучевым осложнением составило 3 (6,3 %). У 2 (4,2 %) женщин появился ректит II степени тяжести, у 1 (2,1 %) — цистит III степени тяжести.

Показатель 5-летней общей наблюдаемой выживаемости в контрольной группе больных был равен $92,0 \pm 2,9$ %, безрецидивной — $88,6 \pm 3,1$ %, в исследуемой — 100 % и $97,8 \pm 2,1$ % соответственно. Разница между показателями выживаемости во 2-й и 1-й группах оказалась статистически значимой ($p < 0,05$). За время наблюдения у 10 (11,4 %) больных контрольной группы появились рецидивы и метастазы, приведшие к смерти 7 (8,0 %) женщин. Одна (1,1 %) пациентка умерла от кровоизлияния в головной мозг. В исследуемой группе все пациентки живы и только у 1 (2,1 %) появился на первом году наблюдения метастаз в культе влагалища.

Использование при комбинированном лечении больных РТМ 10 процедур ВЛОК способствует снижению общего числа лучевых реакций с 19,3 до 2,1 % (в 9,2 раза). При этом отсутствуют лейкопения, энтероколиты, общая лучевая реакция, а число циститов уменьшается в 2,7 раза.

После комбинированного лечения РТМ, сочетающегося с лазерной гемотерапией, отмечается снижение общего числа больных, имеющих метастазы, с 11,4 до 2,7 % (в 5,4 раза).

Дополнение комбинированной терапии РТМ ВЛОК позволяет больным лучше переносить хирургическое вмешательство и курс ДЛТ.

Литература

1. Вишневская Е.Е. Предопухольевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. — Минск: Выш. шк., 2002. — 416 с.
2. Крикунова Л.И. // *Практ. онкол.* — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 33–40.
3. Литвинова Т.М. Комбинированное и комплексное лечение больных раком тела матки с использованием лазерной гемотерапии (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук по специальностям 14.00.14 — онкология, 14.00.19 — лучевая диагностика, лучевая терапия. — Минск, 2008. — 42 с.
4. Touboul E. et al. // *Cancer. Radiother.* — 2001. — Vol. 5, № 4. — P. 425–444.
5. Kukura V. et al. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 25, № 3. — P. 343–346.
6. Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови в комплексной коррекции микроциркуляторных нарушений у больных хроническими заболеваниями сосудов нижних конечностей в амбулаторно-поликлинических условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.44 / Науч. центр хирургии. — М., 2005. — 36 с.
7. Гейниц А.В., Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови. — М., Тверь: Триада, 2006. — 144 с.
8. Кочетков А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия больных церебральным инсультом. — М. — Тверь: Триада, 2004. — 51 с.

9. Танин Л.В. и др. *Лазерная гемотерапия в лечении заболеваний периферической нервной системы.* — Минск: Мэджик Бук, 2004. — 148 с.
10. Москвин С.В. и др. *Лазерная терапия заболеваний мочеполовой сферы.* — Тверь: Триада, 2004. — 160 с.
11. Литвинова Т.М., Истомин Ю.П., Коробцова Г.И. // *Эфферентн. тер.* — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 51–54.
12. Москвин С.В., Буйлин В.А. *Основы лазерной терапии.* — Тверь: Триада, 2006. — 256 с.
13. Tyner J. Hode L. *Laser therapy in dentistry and medicine* // J. Tyner. — Stockholm; Sweden: Prima Books, 1996. — 236 p.

О.Л. Лянна, В.І. Чорна, М.І. Хворостенко

Дніпропетровський національний університет ім. О.Гончара,

Дніпропетровська державна медична академія

Особенности регуляции активности цистеиновых протеаз та визначення їх клінічного значення за канцерогенезу щитоподібної залози **Peculiarities of cysteine protease activity and determining their clinical significance at thyroid carcinogenesis**

Summary. Dynamics of lysosomal cysteine cathepsin L in the blood plasma and post-operative material of the tissues of the patients with benign and malignant thyroid tumors before and after radioiodine therapy was investigated. The role of cathepsin L in degradation of thyroglobulin, main protein of thyroid gland, was established. The difference in the degree of fragmentation of thyroglobulin with isolated and 915 times purified cathepsin L from follicular carcinoma when compared with cathepsin L isolated from papillary carcinoma, which suggest the participation of the investigated fragment in the thyroid hormones processing, was noted.

Key words: thyroid gland, cathepsin L, thyroglobulin, carcinogenesis.

Резюме. Исследована динамика активности лизосомного цистеинового катепсина L в плазме крови и послеоперационном материале тканей больных с доброкачественными и злокачественными опухолями щитовидной железы до и после проведения радиоiodотерапии. Установлено участие катепсина L в деградации тиреоглобулина — основного белка щитовидной железы. Показано отличие в степени фрагментованности тиреоглобулина выделенным и очищенным в 915 раз катепсином L из фолликулярной карциномы по сравнению с катепсином L, выделенным из папиллярной карциномы, что свидетельствует о вовлечении исследуемого фермента в процессинг гормонов щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, катепсин L, тиреоглобулин, канцерогенез.

Ключові слова: щитоподібна залоза, катепсин L, тиреоглобулін, канцерогенез.

Розвиток злоякісних новоутворів є однією із загально-фундаментальних проблем, що інтенсивно вивчаються у сучасній науці та привертають увагу вчених різних спеціальностей. Попри помітний прогрес у розумінні патогенезу, розробці методів діагностики та лікування пухлин в останнє десятиріччя, онкологічна захворюваність продовжує невпинно зростати. У процесі канцерогенезу малігнізована тканина починає виробляти так звані «маркери пухлинної прогресії» — продукти, не властиві нормальним клітинам, але необхідні для реалізації певних властивостей пухлини. Згідно з сучасним уявленням про механізми метастазування для інвазивного росту, інтра- та екстравазації

пухлинним клітинам необхідно подолати перешкоди у вигляді базальних мембран, екстраклітинного матриксу та тканинних структур [1]. Для з'ясування факторів прогнозу пухлинної прогресії та малігнізації клітин передбачається дослідження протеолітичних ферментів, оскільки малігнізовані клітини самостійно або за допомогою стимуляції клітини навколишньою стромною виробляють низку протеолітичних ферментів, кожний з яких в теперішній час претендує на роль фактора прогнозу пухлинної прогресії. Продемонстровано, що генетично індукована надмірна активність катепсину L надає канцерогенні та метастатичні властивості клітинам меланоми [1]. Припускають, що цистеїнові катепсини залучені до формування неосудин, які живлять пухлини [2].

Вважають, що рівні активності цистеїнових катепсинів у різних тканинах, органах та біологічних рідинах можна застосовувати як незалежні прогностичні показники перебігу хвороби [3]. За зміною активності тканинних лізосомних катепсинів у крові можливо визначити ступінь катаболізму білків і роль протеолізу у розвитку та перебігу пухлинного процесу, оскільки зміни активності катепсинів мають різну спрямованість на різних стадіях канцерогенезу [4]. Встановлено, що високий рівень активності катепсину В у сироватці крові корелює із малою тривалістю життя хворого на рак [3]. У хворих із колоректальною та маточною карциномою рівні активності катепсину В корелювали з прогресією онкозахворювання [5, 6]. Крім того, концентрація катепсину В при цих патологіях залежала від методів лікування хворих [7]. Встановлено, що в сироватці крові хворих на рак грудної залози, печінки та колоректальний рак активність катепсину L збільшена [3]. Комплекс катепсин — L-інгібітор запропоновано використовувати як діагностичний маркер раку яєчників [8].

Порушення експресії та секреції катепсинів, розподілу у клітині і регуляція їх активності являє собою відмітну рису пухлинних клітин. Патологічна секреція протеолітичних ферментів при злоякісних новоутворах людини призводить до підвищених витрат інгібіторів та порушення регуляції лізосомного протеолізу. Проблема участі протеаз у процесах росту та поширенні пухлин залишається до кінця не з'ясованою. Не вивчено залежність активності цистеїнових протеаз від конкретної нозології, не описано динаміки цих показників у перебігу пухлинної прогресії. Не визначено змін протеолітичної активності організму, що відбуваються при лікуванні.

Метою даної роботи було визначення рівнів активності лізосомного цистеїнового катепсину L у плазмі крові та післяопераційному матеріалі тканин хворих із добро- і злоякісними пухлинами щитоподібної залози у таких групах: 1 — контроль; 2 — до операції; 3 — після операції; 4 — до йодотерапії; 5 — після йодотерапії; а також дослідження фізико-хімічних властивостей цистеїнового катепсину L з пухлин щитоподібної залози (ЩЗ) та його здатності гідролізувати тиреоглобулін для з'ясування ролі лізосомних цисте-