

в рамках, необходимых для ведения геоинформационных компьютерных систем.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Кузьмин С.В., Чибраев В.И., Никонов Б.И., Гурвич В.Б. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга. – Екатеринбург, 2001.
2. Оценка риска и экологическая эпидемиология // Сборник инструктивно-методических документов. – Екатеринбург, 2000.
3. Новиков С.М., Шашина Е.А., Фурман В.Д., Лебедева Н.В. Применение зависимостей доза-ответ, полученных в эпидемиологических исследованиях, при оценке риска для здоровья населения от воздействия вредных факторов окружающей среды. – Москва, 2001.
4. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А., Авалиани С.Л., Буштуева К.А. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – Москва, 2002.
5. Экологическое обоснование развития г. Екатеринбурга на период до 2025 г. – АНО «Уральский региональный центр экологической эпидемиологии».

## ХИРУРГИЧЕСКИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Д.Л. Бенцион, С.А. Берзин,  
В.Б. Шаманский, А.С. Емельянов

### ТИЗОЛЬ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ КОЖИ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ РАДИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУЗ Свердловский областной онкологический диспансер,

Уральская государственная медицинская академия,  
ООО «ОЛИМП»

Значительный прогресс в развитии лучевой терапии, характеризующийся появлением новой радиотерапевтической техники (мегавольтные установки), улучшение планирования и проведения облучения (использование на этапе предлучевой подготовки КТ, МРТ, симуляторов лучевой терапии, внедрение компьютерных систем, позволяющих осуществлять трехмерное планирование) позволяет снизить уровень поглощенных доз в здоровых тканях вокруг опухоли. Однако прилежащие к опухоли пограничные ткани получают практически ту же дозу, что и опухоль. Токсическое воздействие на здоровые ткани – основной фактор, ограничивающий применение лучевой терапии. Интенсификация режимов облучения, увеличение разовых и суммарных доз, а также использование химиолучевого лечения увеличивает риск развития ранних и поздних токсических эффектов. Поэтому задача по профилактике и лечению местных лучевых изменений остается актуальной. Снижение частоты развития и степени выраженности острых побочных реакций позволяет улучшить результаты лечения и повысить качество жизни пациентов. В литературе [2] показаны основные причины лучевых повреждений на современном этапе развития радиотерапии. Это – применение неоправданно больших полей; использование 2-х противоположных полей при большом поперечном размере тела, когда необходимо большее количество направлений облучения; наложе-

ние и пересечение полей на коже при плохой разметке границ, при изменении рельефа поверхности тела над опухолью в процессе лучевой терапии; недостаточный учет распределения поглощенной дозы во времени при использовании различных режимов фракционирования; повторные курсы лучевой терапии с небольшим интервалом (менее 1 года); недоучёт дополнительного облучения кожи рассеянным пучком. По данным анализа 383 случаев лучевых повреждений (Павлов А.С., 1980), в 95,3% они вызваны превышением толерантности и лишь в 4,7% - повышенной индивидуальной радиочувствительностью при подведении небольших доз. В арсенале врача-радиотерапевта сегодня имеется небольшой арсенал средств медикаментозной защиты, появившихся давно и синтезированных недавно. В основном это препараты местного действия, такие как стероидные мази [7, 8, 10, 13, 18, 19, 22, 23, 24], сукральфат [16], дибунол [1], этоний [4, 5], диметилсульфоксид [3], «Пантенол», «bepanthen») [15]. Среди системных протекторов эффективен этиол [6, 9, 11, 12, 14, 20]. В связи с ростом эффективности разных видов противоопухолевого лечения увеличивается продолжительность жизни больных, но в то же время в отдаленном периоде реализуются осложнения этого лечения: «больные умирают не только от прогрессирования опухолевого процесса, но и от лучевых осложнений» (А.В. Козлова, А.Н. Кронгауз, 1979). В настоящее время не утратила актуальность поиска новых средств противолучевой защиты.

**Цель исследования:** оценить эффективность препарата тизоль для профилактики и лечения местных лучевых реакций кожи.

#### Материалы и методы

В основу анализа местного защитного действия составов на основе тизоля положены клинические наблюдения за 98 пациентками в возрасте от 38 до 59 лет с клинически, рентгенологически и морфологически (цитологически) подтвержденным раком молочной железы IIБ-IIIА стадий, узловыми формами. Больные разделены на две группы: первая (А) – ос-

новная, в которой использовался тизоль, вторая (Б) – контрольная, пациентки которой применяли другие мазевые средства (кортикостероидные мази, синтомициновая эмульсия, метилурациловая мазь, облепиховое масло). В обеих группах учитывался возраст, менопаузальный статус, стадия заболевания (по классификации TNM), морфология опухоли (цитологическое заключение), предшествующая химио- или гормонотерапия, длительность курса лучевой терапии, дозы на поверхность кожи молочной железы.

#### Химиотерапия

У 24 пациенток из группы «А» и 23 из группы «Б» до лучевой терапии проводилась неадекватная химиотерапия. В группе «А» по схеме CMF – 14 пациенток, CAF – 7, AC – 3, количество циклов от 1 до 3, в группе «Б»: CMF – 11, CAF – 5, AC – 7. Одновременно с курсом облучения противоопухолевого лекарственного лечения не проводилось. Также не назначалась системная гормоно- и другая терапия, которая могла бы повлиять на течение лучевых реакций.

#### Радиотерапия

Курс радиотерапии проводился на линейном ускорителе фотонным пучком с энергией 6 МэВ после топометрической разметки (КТ планирование). Облучение проводилось статическим способом с тангенциальных полей в дозе 2Гр в день при 5 фракциях в неделю. Суммарная очаговая доза составила 50Гр на молочную железу, 44-45Гр на парастернальные, надключичные и 38-40Гр на подмышечные лимфоузлы.

Общая длительность курса составила в среднем 35 дней. После перерыва в среднем 19 дней (колебания от 14 до 25) всем пациенткам была выполнена операция – мастэктомия.

#### Местное применение защитных кремов

Пациентки были разделены на две группы: в первой использовался тизоль (производитель ООО «ОЛИМП»), во второй – различные мази (метилурациловая, преднизолоновая, «фторокорт», «лоринден», облепиховое масло). Пациентки наносили крем самостоятельно, ежедневно, однократно на зоны облучения с первого дня ЛТ и до полного стихания лучевых реакций. Мы рекомендовали наносить мази после сеанса облучения. Крем наносился тонким слоем на кожу молочной железы и подмышечной области, пациенту рекомендовали в течение 20-30 мин не закрывать эти области одеждой. Других лечебных местных и системных мероприятий не проводилось.

#### Оценка

Осмотр зон облучения проводился в обеих группах 1 раз в неделю, что соответствовало каждым 10Гр и до окончания курса радиотерапии, а также через 2 недели после окончания облучения. Отдельно оценивалась степень реактивных изменений на коже молочной железы (наружное и внутреннее поля). Документирование результатов осуществлялось на основании визуального осмотра и субъективных симптомов в соответствии с классификацией EORTC/RTOG.

Таблица 1

Характеристика больных по возрасту, стадии заболевания и морфологии процесса

	Группа «А» (n=51)	Группа «Б» (n=47)
Всего больных	51	47
Возраст, годы:		
средний	45,5	48,5
колебания	34-57	38-59
Стадия:		
T1N2M0	7(13%)	5(11%)
T2N1M0	16(31%)	12(25%)
T2N2M0	8(15%)	6(13%)
T3N0M0	14(27%)	12(25%)
T3N1M0	4(7%)	6(13%)
T3N2M0	2(4%)	6(13%)
Морфологический тип:		
Высокодифференцированная аденокарцинома	21(41%)	18(38%)
Умереннодифференцированная аденокарцинома	18(35%)	15(33%)
Низкодифференцированная аденокарцинома	12(23%)	14(30%)
Менопаузальный статус:		
пременопауза	47(92%)	44(93%)
постменопауза	4(8%)	3(7%)
Предшествующее лечение (химиотерапия):	24(47%)	23(49%)
CMF	14	11
CAF	7	5
AC	3	7
Число циклов, среднее	2	2
Длительность курса ЛТ:		
Максимальная	39	38
Минимальная	33	33
Средняя	36	35

Таблица 2

Распределение пациентов по виду лекарственного препарата

	Группа «А» (n=51)	Группа «Б» (n=47)
Тизоль	51	-
Метилурациловая мазь	-	12
Облепиховое масло	-	9
Стероидные кремы	-	26

Таблица 3

Модифицированная классификация RTOG/EORTC

Оценка	Боль и зуд	Эритема	Десквамация
0	нет	нет	нет
1	слабая	слабая	сухость
2	средняя	умеренная	умеренное шелушение
3	выраженная	яркая	выраженное шелушение
4	-	-	мокнущие

Таблица 4

Оценка эффективности местных радиозащитных средств по величине суммарной очаговой дозы (СОД), на которой появляется ранняя лучевая реакция I степени (эритема)

СОД начала лучевой реакции, Гр	Число наблюдений	
	Группа «А»	Группа «Б»
10	0	1 (2%)
20	6 (12%)	14 (29%)
30	25 (49%)	30 (64%)
40 и более	20 (39%)	2 (4%)

Степень кожной реакции на основании визуального осмотра оценивалась как: 0 – нет реакции, 1 – слабая эритема, слабое шелушение, 2 – умеренная эритема и шелушение, 3 – яркая эритема и выраженное шелушение (сухой эпидермит), 4 – влажный эпидермит. Субъективные проявления кожной реакции оценивались на основании выраженности зуда и боли (0 – отсутствие симптомов, 1 – слабовыраженные боль и зуд, 2 – умеренные проявления, 3 и 4 – выраженный дискомфорт). Динамика объективных и субъективных показателей оценивалась еженедельно.

#### Результаты исследования и их обсуждение

При использовании тизоля не отмечено аллергических реакций, в контрольной группе в двух случаях наблюдался аллергический дерматит, возникший при аппликациях облепихового масла. Переносимость Тизоля во всех наблюдениях была хорошей, побочных реакций не отмечено. Расход геля на 1 дм<sup>2</sup> поверхности составил 100-200 мг (в среднем 150 мг), общий расход на аппликацию в среднем – 750 мг. Исходя из средней продолжительности курса лечения в 35 дней, расход тизоля был 25-30 г. Расход стероидных кремов составил в среднем 30 г на курс. Кроме назначения местных лекарственных средств, пациентам давались рекомендации по гигиене кожи: пациенты не пользовались раздражающими средствами (спиртовые дезодоранты и др.), исключалось ношение одежды, вызывающей трение и формирование статических разрядов на коже, травматизация кожи при мытье.

Сравнительная оценка эффективности местных радиозащитных средств проводилась на основании нескольких критериев. Во-первых, суммарные очаговые дозы, на которых появляются ранние реактивные изменения на коже зон облучения в виде гиперемии, отека, зуда, боли, т.е. реакция I степени по классификации RTOG/EORTC (табл.); во вторых, по времени и частоте развития лучевой реакции IV степени, возникающей во время курса; в-третьих, по срокам эпителизации очагов десквамации кожи (реакции 3 и 4 степени).

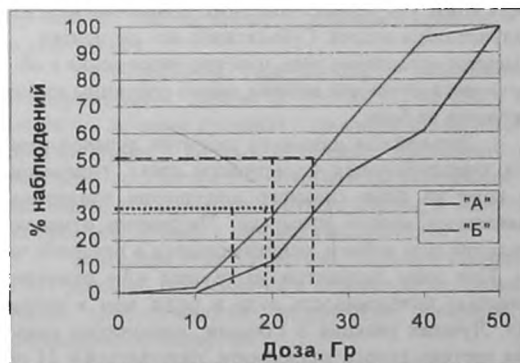


Рис.1 Динамика эритемы

Таблица 5

Оценка эффективности местных радиозащитных средств по степени выраженности лучевой реакции

Степень лучевой реакции по РТОГ	Число наблюдений, %	
	Группа «А»	Группа «Б»
1	4 (8%)	1 (2%)
2	24 (47%)	7 (14%)
3	21 (41%)	26 (55%)
4	2 (4%)	14 (29%)

Из табл.4 и графика (рис.1) видно, что лучевая реакция 1 степени (эритема) развивается в обеих группах пациентов в диапазоне доз от 20 до 30Гр. Однако скорость развития эритемы в группах пациенток различна: в опытной группе она меньше, чем в контроле. Эта динамика чётко прослеживается во всех диапазонах доз. Из рис. видно, что к 30Гр эритема в группе «Б» развивается у 30 (64%) пациентов, а в группе «А» у 25 (49%). После 40Гр эритема развивается у всех пациенток из обеих групп. Клинически наблюдается появление равномерной гиперемии кожи зон облучения, так называемая тусклая эритема, больше заметной в переходной складке и в области ареолы. Часть пациенток, 42 из группы «А» (82%) и 39 из группы «Б» (83%), отмечают появление легкого зуда. Исходя из полученных данных, можно вычислить ФИД (фактор изменения дозы) для эритемы. Для этого использована известная формула:

$$\text{ФИД} = \text{Доза}_{\text{опыт}} / \text{Доза}_{\text{контроль}}$$

В нашем опыте на основании измерений в 2-х точках ФИД составил 1,25-1,3. Таким образом, эритемная доза в опыте превышает таковую в контроле на 25-30%.

Лучевая реакция 2 степени, проявляющаяся нарастанием эритемы и появлением шелушения эпидермиса имеет следующую динамику в исследуемых группах: в группе «А» она начинается к 30Гр у 9 пациенток (18%) и достигает максимума в диапазоне доз 30-40Гр. В группе «Б» у 2-х пациенток (4%) реакция 2 степени формируется уже к 20Гр, в диапазоне 20-30Гр она наблюдается уже у 16 пациенток (34%) и достигает максимума также в диапазоне 30-40Гр (табл.5). При осмотре наблюдается небольшая отечность кожи, умеренная гиперемия, появление мелких шелушащихся очагов. Субъективно все пациентки отмечают нарастание зуда, чувство напряжения в области кожи молочной железы, около половины из них жалуются на боль.

Дальнейшая динамика развития лучевой реакции характеризуется нарастанием отёка, гиперемии, на коже на фоне сильного шелушения эпидермиса появляются мелкие пузырьки. Пациентки отмечают усиление зуда и боли, усиливающиеся в вечерние часы. При этом пациентки из группы «А» отмечают меньшую интенсивность зуда и боли, чем в группе «Б». Лучевая реакция 3 степени, клинически имеющая картину сухого эпидермита, развивается у 21 пациенток (41%), использующих тизоль и у 26 пациенток (55%), применявших другие препараты.

Появление влажного эпидермита (лучевая реакция 4 степени) наблюдалось в обеих группах, причём его начало зафиксировано у 2-х пациенток группы «Б» до суммарной дозы 40Гр. У основной массы пациенток влажный эпидермит развился после 40Гр, он сопровождался мокнутием, сильным зудом, болью и чувством напряжения кожи. Интенсивность субъективных проявлений была в обеих группах одинакова. При осмотре кожа зон облучения была пигментирована, на фоне шелушения появились участки десквамации эпителия, характеризующиеся вскрытием пузырьков с выделением серозной жидкости, поверхность имела пятнистый вид. Участки с начинающейся эпителизацией чередовались с эрозиями, площадь десквамации достигала 25-30 см<sup>2</sup>. В группе «А» проявления влажного эпидермита отмечены у 2 пациенток (4%) против 14 (29%) пациенток группы «Б».

В табл.5 показано, как распределились пациенты каждой из групп в зависимости от степени лучевой реакции, развившейся у них в процессе облучения. В каждой строке указано количество пациенток в соответствии с максимальной степенью лучевой реакции, возникшей за период курса облучения. Из таблицы видно, что реакция 1 степени развилась в основной группе у 4 (8%), а в контрольной у 1 (2%) пациентки. 2 степени реакция достигла у 24 (47%) пациенток группы «А» и 7 (14%) из группы «Б». В группе «А» 21 (41%) имели 3 степень реакции и только 2 (4%) – 4 степень. В группе «Б» у основной массы пациенток реакция достигла 3 – 26 (55%) и 4 – 14 (29%) степени. Особенно различия между группами проявились в отношении реакции 4 степени, которая характеризовалась выраженным болевым синдромом, сильным зудом, шелушением, появлением участков десквамации эпидермиса и мокнутия. Это различие характеризовалось развитием реакции 4 степени у 2 (4%) пациенток в опытной группе по сравнению с 14 (29%) в контрольной.

Суммарный вклад реакций 3-4 степени в основной группе составил 45% по сравнению с 84% в контроле. Приведенные данные показывают, что пациентки основной группы меньше были подвержены лучевым реакциям 3-4 степени, вызывающим наиболее выраженные объективные и субъективные проявления, ухудшающим качество жизни больных.

#### Выводы

Таким образом, Тизоль обладает защитными свойствами по отношению к лучевому воздействию на кожу и способствует лучшей переносимости облучения. Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что местное назначение Тизоля позволяет значительно отдалить сроки начала острых лучевых ре-

акций на коже зон облучения. В исследовании не было выявлено побочных местных и системных эффектов Тизоля, что позволяет говорить о безопасности его применения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дисветова В.В. и др. Лечение лучевых поражений кожи дибунолом // Мед. радиология. – 1968. – №5. – С.48-49.
2. Иваницкий В.И. и др. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. – Киев: Здоровья, 1989. – С.24-28.
3. Кирьянов И.Ю. Применение ДМСО в экспериментальной и клинической радиологии // Мед. радиология. – 1976. – № 8. – С.73-80.
4. Лубенец Э.Н. Лечение лучевых повреждений слизистых оболочек и кожи. / В кн.: Лучевые повреждения при лучевой терапии, их диагностика, лечение и предупреждение. – Л., 1972. – С.54-56.
5. Молдаван В.И. Влияние этония на заживление лучевых повреждений кожного покрова и слизистых оболочек // Мед. радиология. – 1974. – № 6. – С.4.
6. Alberts D.S. and Bleyer W.A. Future development of amifostine in cancer treatment. *Semin Oncol* 1996, 23:90-99.
7. Bjornberg A. et al. Treatment of radiation dermatitis with fluocinolone acetonide. *Acta Radiother Phys Biol* 1965; 3: 129-133.
8. Bjornberg A., Hellgren L., Magnusson B. et al. Topical treatment of radiation dermatitis with betamethasone-17-valerate, vas eline and eucerin. A double-blind comparison. *Clin Radiol* 1967; 18:463-464.
9. Budd G.T., Ganapathi R. and Bukowski R.M. et al. Clinical effects of amifostine (EthyolR) in patients treated with carboplatin. *Eur J Cancer* 1996, 32A:Suppl. 4:S43-S45.
10. Bukowski R.M. The need for cytoprotection. *Eur J Cancer* 1996, 32A:Suppl. 4:S2-S4.
11. Houghton L.E. et al. The inhibition of acute X-ray damage by cortisone. *Br Med J* 1954; 2: 1313-1315.
12. Huter A. et al. Strahlenreaction der haut bei anwendung von glucosteroiden. *Strahlentherapie* 1959; 108:457-477.
13. Kaz F. et al. Inhibition of of grenz ray erythema by one single topical hormone application. *J Invest Dermatol* 1956; 26: 165.
14. List A.F., Heaton R. and Glinnsman-Gibson B. et al. Amifostine protects primitive hematopoietic progenitors against chemotherapy cytotoxicity. *Semin Oncol* 1996, 23:58-63.
15. Lokkevick E., Skovlund E., Reitan J.B., Hannisdal E., Tanum G. Skin treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy. *Acta Oncol* 1996;35(8):1021-6.
16. Maiche A. et al. Skin protection by sucralfat cream during electron beam therapy. *Acta Oncol* 1994; 33: 201-203.
17. Marshall A.H. et al. The action of cortisone on experimental acute roentgen dermatitis. *Acta Radiol* 1953; 39:73.
18. Morales P.L. The effect of ACTH and cortisone on the erythema reaction to low kilovoltage radiation. *Am J Roentgenol* 1953;70: 1015
19. Oz yar E. et al. Cytoprotection with Amifostine during radiotherapy of head and neck tumors. *Radiother Oncol.* 2000; 56(suppl):156.
20. Poetra M.E. et al. Prophylaxis of radiation dermatitis with a topical cortisone cream. *Radiology* 1982; 143: 775-777.
21. Tepmongkol P. et al. The use of ambiphilic dermatological cream and radiation dermatitis in radiation therapy: a clinical study at Siriraj Hospital, Bangkok. *J Med Assjc Thailand* 1981; 64:328-332.
22. Zimmermann J.S. et al. Prevention and therapy of acute radiation injuries of the skin and mucosa. I. Results of a German multicenter questionnaire. *Strahlenther Oncol* 1998; 174:142-148.

С.И. Спектор, Г.А. Зобнина

#### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ТИЗОЛЬ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Свердловский Областной клинический психоневрологический госпиталь ветеранов войн

В хирургическом отделении госпиталя ветеранов войн на 2001-2003 гг. пролечено 426 больных с использованием гелевого препарата Тизоль с добавками лекарственных препаратов в составе комплексного лечения.

В хирургическом отделении Свердловского Областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн большую группу пациентов (192 человека) составили больные с посттромбофлебическим синдромом отёчно-язвенной формы. Трофические язвы нижних конечностей у пожилых пациентов лечатся, как правило, консервативно, так как выраженная сопутствующая патология не позволяет применять оперативное лечение. Сердечная патология часто является противопоказанием для широкого применения физиотерапии у пожилых больных. Поэтому местное применение лекарственных препаратов иногда является основным средством заживления ран.

Гидрофильный гель Тизоль – аквакомплекс глицеросольвата титана (Р № 001667/01-2002) для местного лечения проявляет противовоспалительное, противозудное, анальгезирующее, противоотёчное действие, сочетается с биологически активными веществами, образуя транспортные формы, и облегчает их транспортировку к патологическому очагу.

Благодаря этим свойствам, Тизоль в течение 7-8 лет успешно применяется в дерматологии, стоматологии, камбустиологии, радиологии, гинекологии, физиотерапии, хирургии.

#### Материалы и методы исследования

С марта 2001 г. по настоящее время по разработанной Программе проводятся клинические исследования в хирургическом отделении Свердловского Областного клинического психоневрологического