

mexamine, (5-methoxytryptamine), HGM-10 has a pronounced radioprotective effect during the first days (1—5) after birth. Radioresistance of new-born rats correlates with the level of pO₂ in the tissues which progressively decreases with respiration of HGM-10 and remains unchanged after mexamine (10 mg/kg) introduction.

Centre of Preventive Hypoxia,
Ministry of Public Health of Russian
Federation, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богатырев А.В. Радиозащитный эффект мексamina в различные периоды постнатального развития животных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1965.— 24 с.
2. Жеребченко П.Г. Противолучевые свойства инфмелалкиламинов.— М.: Атомиздат, 1971.— 199 с.
3. Маркова И.В. Вопросы общей и возрастной фармакологии.— Л.: Медицина, 1965.— 240 с.
4. Стрелков Р.Б., Зия А.В., Брянцева Л.А. О возможности защиты организма человека от действия ионизирующей радиации при лучевой терапии // IV Междунар. биофиз. конгр.: Тез. докл.— М., 1972.— Т.4.— С. 505.
5. Чижов А.Я. Механизмы противолучевого действия гипоксической гипоксии и экспериментально-клиническое обоснование ее использования для ослабления лучевого поражения при общем и локальном облучении организма.— Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Обнинск, 1983.— 48 с.
6. Щепотьева Е.С., Ардашиников С.Н., Лурье Г.Е. Кислородный эффект при действии ионизирующих излучений.— М.: Медгиз, 1959.— 186 с.
7. Эйдус Л.Х. Физико-химические основы радиобиологических процессов и защиты от излучений.— М.: Атомиздат, 1972.— 240 с.
8. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Магдон Э. Кислородный эффект и лучевая терапия опухолей.— М.: Медицина, 1980.— 248 с.
9. Gray L.H., Conger A.D., Ebert M. et al. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy // Brit. J. Radiol.— 1953.— 26.— P. 638—648.
10. Schwartz G. Uber Desensibilisierung gegen Rontgen — und Radiumstrahlen // Munch. Med. Wschr.— 1909.— Bd. 24.— S. 1217—1218.
11. Schwartz G. Zur genaueren Kenntnis der Radiosensibilitat // Wien klin. Wschr.— 1910.— Bd. 11.— S. 397—398.

Центр профилактик. гипоксии
М-ва здравоохранения
Российской Федерации, Москва

Материал поступил
в редакцию 15.05.92

УДК 616—006.04—849.1—2

Т. Тачев, А. Вацек, В. Стрнад, О. Рашовска, А. А. Вайнсон

Использование дыхательной смеси, содержащей 8,0—8,5 % кислорода, при гипоксирadiотерапии опухолей шейки матки

Проведене комбіноване промене лікування хворих на рак шийки матки стадії ІІб та ІІІб. Гіпоксію (8,0—8,5 % О₂ в дихальній суміші) використовували під час дрібнофракціонованого (2 Гр) опромінювання зон метастазування. За гіпоксичних умов число фракцій опромінювання можна збільшити до 28 порівняно із 20 в контролі. Не дивлячись на підвищення дози на 40 %, інтенсивність проявів променевих реакцій та віддалених пошкоджень залишилися на тому ж рівні. Встановлено, що хворі добре переносили дихальну суміш протягом 6 хв, необхідних для опромінювання.

Введение

Накопленный к настоящему времени опыт использования гипоксических дыхательных смесей для защиты нормальных тканей при лучевой терапии опухолей основан на лечении более 1000 больных. Наибольший опыт накоплен в Онкологии-

© Т. ТАЧЕВ, А. ВАЦЕК, В. СТРНАД, О. РАШОВСКА, А. А. ВАЙНСОН, 1992

ческом Научном Центре и НИИ медицинской радиологии Российской Федерации, Днепропетровском облонкодиспансере, Главном военном клиническом госпитале им. Бурденко, но гипоксирадитерапию использовали и в других клиниках.

При гипоксирадитерапии применяют газовые смеси, содержащие 10,9 и 8 % кислорода. Результаты лечения больных указывают на снижение лучевого поражения нормальных тканей. При положительной в целом оценке метода авторами клинических публикаций для объективного суждения о нем необходимо получение дополнительных данных по некоторым вопросам, в частности переносимости больными смесей с 8 %-ным содержанием кислорода, обеспечивающих наибольший защитный эффект, и мере этого эффекта для разных органов и различных режимов фракционирования дозы. Экспериментальные данные, полученные при нескольких вариантах облучения лабораторных животных, указывают на довольно широкие колебания защитного эффекта для разных тканей и условий облучения [1, 5].

Цель нашей работы — клиническое исследование влияния гипоксической газовой смеси, применяемой в условиях мелкофракционированного дистанционного облучения зон регионарного и отдаленного метастазирования, при совместной лучевой терапии опухолей шейки матки.

Методика

Применение гипоксических газовых смесей при лечении больных раком шейки матки начато в НИИ клинической и экспериментальной онкологии в 1987 г. К концу 1990 г. лечение проведено более чем 100 больным. При анализе результатов следует учитывать различие сроков наблюдения за отдельными больными, в связи с чем значения показателей у больных основной и контрольной групп, сравниваемых по различным критериям, несколько варьируют.

Лечение больных раком шейки матки, в основном стадий IIб и IIIб по классификации FIGO, проводили внутриволостным облучением опухоли с помощью вводимых вручную источников калифорния 252 в начале лечения, источников радия 226 на 4-й неделе, а также дистанционного облучения зон регионарного и отдаленного метастазирования на 2—3-й и 6—8-й неделях лечения.

Объем дистанционного облучения устанавливали по результатам лимфографии. Поле простиралось до уровня IV поясничного позвонка при положительном результате исследования позвоночных лимфоузлов и до уровня XII грудного позвонка при обнаружении метастазов в поясничные или парааортальные лимфоузлах.

Дистанционное облучение (2,8 Гр/мин) больных основной группы проводили на линейном ускорителе, контрольной — на γ -аппарате: эту группу в основном набирали в периоды ремонта ускорителя. Облучение на γ -аппарате обеспечивало такое же пространственное распределение дозы, как и на линейном ускорителе, но создаваемая им более низкая (около 1 Гр/мин) мощность дозы требовала бы слишком длительного дыхания больных гипоксической смесью. Доза дистанционного облучения в контрольной группе составила 40 Гр; ее подвели в виде 20 фракций по 2 Гр. При облучении в условиях гипоксии число фракций увеличивали до 28, т. е. доза возросла в 1,4 раза, — до 56 Гр. Суммарная доза на точку А составила 96 Гр в основной и 85 Гр в контрольной группах.

При облучении в условиях гипоксии примерно $\frac{3}{4}$ больных дышали газовой смесью, содержащей 8,0—8,3 % кислорода, и $\frac{1}{4}$ — смесью, содержащей 8,4—8,5 % кислорода. Больные начинали дышать газовой смесью за три минуты до начала облучения. Смеси подавали через маску, которую больные сами плотно прижимали к лицу. Сеанс гипоксирадитерапии, включая время, необходимое на смену полей, продолжался 6 мин.

Результаты и их обсуждение

Проведение сеансов гипоксирадитерапии с использованием газовой смеси указанного состава не представило каких-либо трудностей. Противопоказанием для отбора больных в основную группу еще до начала клинических испытаний, т. е. априорно, стали считать ишемическую болезнь и пороки сердца, миокардиопатию,

гипертензию 2 и 3 стадий, одышку, хронический бронхит, бронхиальную астму и хроническую нейропатию дыхательной мускулатуры. Возможно, что часть заболелых, например, бронхиальная астма, могут быть исключены из списка противопоказаний. Все больные успешно перенесли сеансы гипоксирадикотерапии после объяснения полезности процедуры для их эффективного лечения и предупреждения о неприятных ощущениях, связанных с гипоксией. За более чем тысячу сеансов облучения в условиях гипоксии случаев прекращения больными дыхания газовой смесью не было. Наши наблюдения, свидетельствующие о хорошей переносимости дыхания газовой смесью, содержащей 8,0—8,5 % кислорода, совпадают с положительным опытом сотрудников Днепропетровского мединститута, успешно применяющих «жесткие» гипоксические смеси при предоперационном облучении опухолей желудка [2, 3].

Перед началом клинических испытаний была изучена глубина падения pO_2 артериальной крови при дыхании больных (по 10 человек в группе) гипоксическими газовыми смесями различного состава. Установлено, что через 5 мин после начала дыхания смесью, содержащей 9,8 % кислорода, pO_2 снижается до 59 % исходного значения, при дыхании смесью, содержащей 8,6 % кислорода — до 49 % и смесью, содержащей 8,0 % кислорода, — до 33 % исходного значения, которое у больных этих групп варьировало от $10,6 \pm 0,4$ до $11,4$ кПа $\pm 0,4$ кПа. Снижение pO_2 было примерно таким же, как у добровольцев и больных раком желудка, дышавших смесью, содержащей 7,6 — 8,2 % кислорода [4].

Дыхание гипоксической газовой смесью во время лучевой терапии, согласно результатам измерений, проведенных у 40 больных основной (средний возраст $45,5 \pm 10,1$ год) и 40 больных контрольной (средний возраст $46,2 \pm 12,4$ год) групп, снизило насыщение кислородом артериализованной капиллярной крови (транскутанное измерение pO_2) в среднем до 35 %, а артериальной крови (прямое определение pO_2 в крови, взятой из бедренной артерии) — до 38 % исходного значения.

Остановимся более подробно на результатах лучевой терапии больных этих групп, численностью по 40 человек, лечение которых было проведено в начале клинических испытаний и наблюдение за которыми имело максимальную продолжительность. В основной группе дистанционное облучение области малого таза проведено до уровня L 4—20 пяти больным и до уровня Th 12 — 15 больным. В контрольной группе такое облучение проведено 12, 20 и 8 больным соответственно, т.е. в основной группе было больше больных, облучение которых пришлось проводить с использованием полей максимального размера.

Гипоксия снизила или позволила сохранить на прежнем уровне частоту острых лучевых реакций. Несмотря на 40 %-ное увеличение дозы острый проктит наблюдался у восьми больных в основной группе и у 11 — в контрольной. Частота возникновения острого цистита была одинакова — он возник у пяти человек в каждой группе. Меньше, чем в контроле, было случаев тошноты и рвоты у больных при облучении парааортальных лимфоузлов. При анализе увеличившейся в последующем до 85 больных основной группы и до 57 больных контрольной группы острый проктит зарегистрирован у 13 (15,3 %) и 8 (14,0 %), острый цистит — у 6 (7,1 %) и 9 (15,8 %), хронический проктит — у 2 (2,4 %) и 2 (3,5 %), хронический цистит — у 2 и 3 (5,3 %) больных соответственно. Таким образом, с учетом повышения дозы облучения больных в основной группе радиозащитный эффект гипоксии, по крайней мере для двух органов, в частности прямой кишки и мочевого пузыря, оцениваемый как фактор изменения дозы, т.е. соотношение равноэффективных доз, для изучаемой газовой смеси составляет не менее 1,4.

Для части больных к настоящему времени можно оценить результаты повышения дозы облучения с позиций увеличения продолжительности жизни. В контроле из 26 больных, с момента лечения которых прошло 30—35 мес., живы 18 т.е. 69 % (обработка результатов с помощью метода Каплана—Майера), в основной группе из 39 больных живы 34, т.е. 87 %, ($P \leq 0,05$). Меньшее число проанализированных на данный срок больных в контрольной группе связано с более поздним ее набором.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования гипоксической газовой смеси, содержащей 8,0—8,5 % O_2 , при лечении больших

групп онкологических больных и об улучшении эффекта лучевого лечения опухолей шейки матки при повышении дозы облучения в результате применения гипоксической защиты нормальных тканей.

T. Tachev, A. Vatssek, V. Strnad, O. Rashovska, A. A. Vainson

USE OF RESPIRATORY MIXTURE CONTAINING 8.0—8.5 % OF O₂ IN HYPOXYRADIOTHERAPY OF CERVICAL CARCINOMAS

Combined radiotherapy of patients with cervical carcinoma of stages IIb and IIIb was conducted. Hypoxia (8.0—8.5 % of O₂ in the respiratory mixture) was used in microfractionated (2 Gy) irradiation of metastatic spreading zones. When irradiating under conditions of hypoxia, the number of fractions was brought up to 28 as compared to 20 in control. Despite a 40 %-increase of the dose, seriousness of radiation reactions and remote injuries remained at the same level. It is found that patients endure well the respiratory mixture for 6 min. necessary for irradiation.

Oncological Research Centre,
Academy of Medical Sciences of Russian
Federation, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Казымбетов П., Ярмоненко С.П., Вайнсон А. А. Радиозащитный эффект экзогенной гипоксии в условиях фракционированного облучения // Мед. радиология — 1988 — 33, № 8. — С. 55—58.
2. Коссэ В. А. Комбинированное лечение рака желудка с использованием гипоксирадитерапии — Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 1990. — 24с.
3. Хворостенко М. И. Лучевая терапия опухолей в условиях «жесткой» экзогенной гипоксии (8 % O₂) // Мед. радиология. — 1989. — 34, № 9. — С. 32—37.
4. Хворостенко М. И., Круговов Б. А., Коссэ В. А. и др. Влияние кратковременной газовой гипоксии (7,4—8,2 % O₂) на организм здорового человека и онкологических больных // Мед. радиология. — 1986. — 31, № 6 — С. 14—18.
5. Stewens G. N., Joiner B., Denekamp J. Radioprotection of normal tissues of the mouse by hypoxic breathing // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1989 — 16, N 5. — p.1165—1168.

Онколог. науч. центр АМН Российской
Федерации, Москва

Материал поступил
в редакцию 15.05.92

УДК 616.34—001.28—092.9:612.273.2

В.В.Остапенко, А.А.Вайнсон

Радиозащитное действие газовой гипоксии (8 % O₂) при локальном рентгеновском облучении почек

Вивчали радіозахисну дію гіпоксії при локальному опромінюванні нирок. Експерименти виконані на мишах-гібридах (СВА×С57В1), яких піддавали локальному рентгенівському опромінюванню крізь свинцеву діафрагму, що співпадала з нирками. В піддослідній групі тварини дихали до і після опромінювання газовою сумішшю з 8 % кисню. Через 20—36 тижнів після опромінювання у тварин досліджували функції клубочкового та юктагломерулярного апаратів, масу нативних і висушених тканин нирок. Показано, що гіпоксія ефективно захищає нирки від опромінювання і дає можливість не менш як на 25 % збільшити дозу радіації. Ефективний захист зберігається під час переходу від однократного до фракційного опромінювання.

© В.В.Остапенко, А.А.Вайнсон, 1992