
ЛЕКЦІЯ

УДК 615.849:616-006

АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ СВИНАРЕНКО

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

Резюме. В лекции представлены радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных образований. Объединены материалы рабочей программы курса радиологии для студентов медицинских факультетов вузов. Освещены основополагающие вопросы применения ионизирующего излучения в медицине для лечения онкопатологии.

Ключевые слова: радиационная онкология, лучевая терапия, ионизирующее излучение, радиомодификация.

План лекции:

- 1. Принципы радиационной онкологии ионизирующего излучения.**
Методы облучения.
Виды лучевой терапии.
- 2. Клинико-радиобиологические основы лучевого лечения опухолей.**
Действие ионизирующего излучения на опухоль.
Радиочувствительность клетки.
Управление лучевыми реакциями опухолей и нормальных тканей.
Выбор режима облучения.
Биологическое действие излучения.
- 3. Физические и химические средства радиомодификации ионизирующего излучения.**
- 4. Биологические основы лучевой терапии.**
Биологическое действие ионизирующего излучения.
Радиочувствительность органов и тканей.
Средние толерантные дозы.

ПРИНЦИПЫ РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Современная онкология — мультидисциплинарная наука. Стратегия лечения определяется взаимодействием хирурга (онколога), лучевого терапевта и химиотерапевта.

В онкологической клинике применяют три основных варианта лечения больного: хирургический, лучевой и медикаментозный (химиотерапия). Лечение в зависимости от стадии заболевания может быть только хирургическим, лучевым или медикаментозным. Однако в повседневной онкологической практике чаще всего оно заключается в комбинации всех перечисленных выше методов антибластного воздействия — комбинированное либо комплексное лечение.

© А. В. Свиноренко, 2019

Сочетание с химиотерапией позволяет существенно уменьшить дозу облучения больного. Цель комбинации лучевого и хирургического методов состоит в том, чтобы посредством облучения уничтожить радиочувствительные клетки в опухоли и зоне ее субклинического распространения, а с помощью операции удалить основной очаг опухоли, в котором сконцентрированы радиорезистентные гипоксические клетки. Лучевая терапия занимает важное место в общей стратегии лечения онкологических больных, ее применяют при опухолях шейки матки в 98 %, полости рта и глотки — в 93 %, гортани — в 82 %, кожи — в 78 %, молочной железы — в 52,3 % случаев. В общем радикальное или паллиативное лучевое лечение используют у 75 % всех онкологических больных.

В основе лечебного применения ионизирующих излучений лежит их биологическое действие, т. е. способность вызывать изменения в клетках, тканях,

органах и организме в целом. Это действие по своему характеру всегда повреждающее и выражается в функциональных сдвигах и анатомических изменениях в облучаемых органах и во всем организме.

Степень повреждений, возникающих в связи с облучением, различна. Небольшие повреждения приводят к усилению регенеративных способностей тканей и в определенных ситуациях — к нормализации нарушенных функций, тогда как значительные повреждения обуславливают такие изменения, за которыми следуют дистрофические процессы и гибель клеток и тканей.

Биологическое действие оказывает та часть энергии излучения, которая была передана тканям. Ее называют поглощенной дозой излучения. В случае онкологического заболевания «мишенью» является опухоль. Стратегия лучевого лечения основывается на знании физики ионизирующих излучений, в частности их взаимодействия с биосубстратом, и на данных клинической радиобиологии.

Ионизирующее излучение — мощный лечебный фактор, его нужно точно дозировать и подводить к опухоли строго отмеренными порциями и в определенные интервалы времени. С этой целью используют разные методы и технические устройства.

Существующие **методы облучения больных** делят на дистанционные и контактные. При **дистанционном облучении** источник излучения находится на расстоянии от больного (как правило 75–100 см), при **контактном** — непосредственно прилежит к патологическому очагу. Этого добиваются путем размещения радиоактивных препаратов на поверхности облучаемого участка — аппликационный метод, введения их в полость органа — внутрисполостное облучение или непосредственно в ткань опухоли — интритканевый метод.

Разновидность **контактного метода** — применение радиоактивных препаратов, находящихся в жидком агрегатном состоянии, истинные, или коллоидные растворы, предназначенные для приема внутрь или введения в кровь. Для лечения некоторых заболеваний сочетают одновременное или последовательное дистанционное и контактное облучение. Такая методика получила название «сочетанная лучевая терапия».

Показания к лучевой терапии определяют совместно клиницист и лучевой терапевт на основании оценки состояния органов и систем больного и характеристики опухоли. Главенствует принцип: «Лечить не опухоль, а больного, страдающего опухолевым заболеванием».

Облучение — мощный фактор воздействия, как на опухоль, так и на весь организм человека, поэтому с помощью клинических, лучевых, инструментальных и лабораторных методов определяют состояние органов и систем больного, локализацию и характер роста опухоли, стадию ее развития. В тех случаях, когда это возможно, стадию заболевания устанавливают по системе TNM, где T — параметры опухоли, N — наличие или отсутствие поражения лимфатических

узлов, M — наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

В подавляющем большинстве случаев требуется морфологическое подтверждение клинического диагноза посредством биопсии, гораздо реже достаточно цитологического исследования пунктатов или смывов. Во всех случаях проведения лучевой терапии лечебный комплекс направлен на повреждение опухоли, сохранение окружающих здоровых тканей и укрепление защитных сил организма. Лучевое лечение злокачественных опухолей может быть радикальным, паллиативным и симптоматическим.

Радикальное лечение предусматривает полное уничтожение опухолевых элементов как в первичном очаге, так и в зонах возможного метастазирования. Такое лечение осуществимо при четко отграниченных опухолях в отсутствие метастазов или при одиночных метастазах в регионарных лимфатических узлах без отдаленных метастазов.

Цель **паллиативного лечения** — продлить жизнь больного, задержать рост и распространение опухоли.

Симптоматическая терапия — это разновидность паллиативного лечения. Ее проводят чтобы «снять» наиболее тяжелые проявления болезни, например боли в костях при метастазах рака или нарушение кровотока и отек тканей при сдавлении опухолью верхней полой вены.

Показания и противопоказания к радикальной, паллиативной или симптоматической терапии устанавливают на основании результатов обследования больного, т. е. в каждом случае индивидуально.

Радикальная лучевая терапия показана главным образом в тех случаях, когда опухоль не может быть удалена оперативным путем. При радиочувствительных опухолях используют курс облучения, нередко комбинируя его с химиотерапией. При радиорезистентных новообразованиях предпочитают комбинацию курса облучения с оперативным вмешательством.

В самостоятельном виде лучевую терапию часто применяют при раке кожи и полости рта, опухолях глотки и гортани, гипофиза, пищевода, молочной железы, мелкоклеточных формах рака легкого, раке шейки и тела матки, мочевого пузыря, прямой кишки и некоторых других локализаций. Большое значение приобрела лучевая терапия злокачественных лимфом, семином, опухоли Юинга. Лучевая терапия показана при рецидивах опухоли после хирургического или комбинированного лечения и локальных метастазах в лимфатических узлах, костях, легких.

Лучевую терапию не следует применять при очень тяжелом состоянии больного, резком истощении, анемии и лейкопении, острых септических состояниях, декомпенсированных поражениях сердечно-сосудистой системы, печени, почек. Относительным противопоказанием является активный туберкулез легких. К числу местных противопоказаний относится распространение опухоли в соседние полые органы и прорастание ею крупных сосудов, однако они не являются абсолютными и в 90 % случаев могут быть

успешно преодолены благодаря квалификации лучевого терапевта.

После принципиального решения о необходимости лучевой терапии составляют план лечения больного. Он включает три основных пункта:

- 1) клинко-радиобиологическое обоснование лучевого воздействия;
- 2) дозиметрическое планирование облучения;
- 3) технологическое обеспечение курса лучевой терапии.

КЛИНИКО-РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

Лучевое лечение больных строят на основе представлений экспериментальной и клинической радиобиологии. Именно они позволяют выбрать необходимую суммарную дозу облучения и оптимальный режим лучевого воздействия (фракционирование).

Действие ионизирующего излучения на опухоль. Опухоль — это сложная клеточная система с определенной внутренней организацией. В ней в разных соотношениях сочетаются клеточные популяции и неклеточные компоненты соединительной ткани. Эта система реагирует на излучение в соответствии с общими радиобиологическими закономерностями.

Как фотонные, так и корпускулярные излучения вызывают в молекулах ДНК опухолевых клеток разнообразные повреждения — одно- и двуниевые разрывы, изменения азотистых оснований, сшивки ДНК — белок. При электронной микроскопии определяются набухание и вакуолизация ядра, митохондрий, цистерн и канальцев эндоплазматического ретикулума и пластинчатого комплекса (комплекс Гольджи), расслоение и разрывы мембран.

Вследствие генных мутаций и хромосомных aberrаций, обусловленных повреждением нуклеопротеидов, клетки после ряда делений погибают. В опухоли появляется также много гигантских клеток. Это те клетки, которые потеряли способность к размножению, но еще продолжают расти. Ядра клеток принимают необычную форму, в них скапливается хроматин в виде отдельных глыбок. В цитоплазме возникают вакуоли. Опухоль расслаивается на отдельные фрагменты вследствие разрастания грануляционной ткани, в которой избыточно много капилляров, эпителиоидных и лимфатических клеток, гистиоцитов, фибропластов. Существенные изменения происходят в сосудах, питающих опухоль. Мелкие сосуды облитерируются, в результате чего нарушается трофика тканей. В крупных сосудах развиваются эндофлебит и эндартериит, что также приводит к нарушению питания опухоли. При достаточной дозе излучения гибнут все опухолевые клетки, а грануляционная ткань постепенно превращается в рубцовую.

Радиочувствительность клетки — ее реакция на облучение, определяется большим числом факторов. Она зависит от гистологического типа новообразования, соотношения в нем объемов клеточных

и стромальных элементов, скорости репопуляции клеток, наличия некротических участков, количества клеток с небольшим содержанием кислорода, а также от возраста и состояния больного и радиочувствительности окружающих опухоль нормальных тканей. Среди всех факторов явно доминируют два: количество гипоксических клеток и непролиферирующих покоящихся клоногенных элементов.

Опухоли любого и даже одинакового гистологического строения всегда содержат как недифференцированные, так и дифференцированные клетки. **Васкуляризация и оксигенация** этих клеток неодинаковы: имеются клетки, нормально насыщенные кислородом, с пониженным насыщением (гипоксические) и резко пониженным (аноксические). Количество клеток разного рода зависит от кровоснабжения, но также от развития стромы, состояния сосудистого русла в ложе опухоли и других факторов. Появлению гипоксических клеток способствует пониженное давление перфузии и локальное расширение сосудов, а также наличие многочисленных артериовенозных соустьев, по которым артериальная кровь, не насытив ткань опухоли кислородом, сбрасывается в венозное колено кровотока.

В ранних стадиях развития опухоли процент гипоксических клеток невелик, но по мере ее роста он значительно возрастает. При облучении опухоли клетки с высоким содержанием кислорода погибают, а гипоксические клетки выживают и служат источником продолженного роста. Для уничтожения этих клеток требуется очень высокая доза излучения (примерно в 3 раза больше, чем для оксигенированных клеток), которая превосходит толерантность окружающих нормальных тканей.

Здоровые ткани и опухолевая ткань мало различаются по радиочувствительности. Причинами радиорезистентности опухолей являются большая доля гипоксических клеток и способность опухоли к быстрой репопуляции. Успех лучевой терапии зависит от создания наибольшей концентрации излучения в опухоли и направленного изменения радиочувствительности опухоли и окружающих ее нормальных тканей с помощью различных средств и методов. Следовательно, основной проблемой лучевой терапии является искусственное управление лучевыми реакциями нормальных и опухолевых клеток с целью максимального повреждения опухоли и сохранения нормальных тканевых элементов. Средства, которые усиливают поражение опухоли или ослабляют лучевые реакции здоровых клеток, называют радиосенсибилизирующими агентами.

Управление лучевыми реакциями опухолей и нормальных тканей. Самым старым способом управления радиочувствительностью опухолевых и нормальных тканей является изменение условий облучения — вариации суммарной и разовых доз, ритма и времени облучений, т. е. режима фракционирования.

Выбор режима облучения. Основная задача состоит в том, чтобы подвести к опухоли оптимальную суммарную дозу. Оптимумом принято считать

уровень, при котором достигается наивысший процент излечения при приемлемом проценте лучевых повреждений нормальных тканей.

Оптимум — это суммарная доза, при которой лечиваются более 90 % больных с опухолями данной локализации и гистологической структуры и повреждения нормальных тканей возникают не более чем у 5 % больных. Значение локализации подчеркнуто не случайно: ведь осложнение осложнению рознь. При лечении опухоли в области позвоночника недопустимо даже 5 % лучевых миелитов, а при облучении гортани — даже 5 % некрозов ее хрящей.

На основании многолетних экспериментальных и клинических исследований установлены примерные эффективные поглощенные дозы. Микроскопические агрегаты опухолевых клеток в зоне субклинического распространения опухоли могут быть ликвидированы при облучении в дозе 45–50 Гр в виде отдельных фракций в течение 5 недель. Приблизительно такие же объем и ритм облучений необходимы для разрушения радиочувствительных опухолей злокачественного типа. Для уничтожения клеток плоскоклеточного рака и аденокарциномы требуется доза 65–70 Гр в течение 7–8 недель, а радиорезистентных опухолей — сарком костей и мягких тканей — свыше 70 Гр примерно за тот же срок. В случае комбинированного лечения плоскоклеточного рака или аденокарциномы ограничиваются облучением в дозе 40–45 Гр за 4–5 недель с последующим хирургическим удалением остатка опухоли.

При выборе дозы учитывают не только гистологическое строение опухоли, но и особенности ее роста. Быстро растущие новообразования более чувствительны к ионизирующему излучению, чем медленно растущие. **Экзофитные** опухоли отличаются большей радиочувствительностью, чем **эндофитные**, инфильтрирующие окружающие ткани. Эффективность биологического действия разных ионизирующих излучений неодинакова. Приведенные выше дозы указаны для «стандартного» излучения. За стандарт принимают действие рентгеновского излучения с граничной энергией 200 кэВ и со средней линейной потерей энергии 3 кэВ/мкм. Относительная биологическая эффективность (ОБЭ) такого излучения принята за 1.

Примерно такой же ОБЭ отличаются гамма-излучение и пучок быстрых электронов. ОБЭ тяжелых заряженных частиц и быстрых нейтронов значительно выше — порядка 10. Учет этого фактора, к сожалению, достаточно труден, так как ОБЭ разных фотонов и частиц неодинакова для различных тканей и доз за фракцию.

Биологическое действие излучения определяется не только величиной суммарной дозы, но и временем, в течение которого она поглощается. Путем подбора оптимального соотношения доза – время в каждом конкретном случае можно добиться максимально возможного эффекта. Данный принцип реализуют путем дробления суммарной дозы на отдельные фракции (разовые дозы).

При **фракционированном облучении** клетки опухоли облучаются в разные стадии роста и размножения,

т. е. в периоды различной радиопоражаемости. При нем используется способность здоровых тканей более полно восстанавливать свою структуру и функцию, чем это происходит в опухоли. Следовательно, вторая задача заключается в выборе правильного режима фракционирования. Нужно определить разовую дозу, число фракций, интервал между ними и соответственно общую продолжительность лучевой терапии.

Наибольшее распространение в практике получил режим **классического (дробного) фракционирования**. Опухоль облучают в дозе 1,8–2,0 Гр 5 раз в неделю до достижения намеченной суммарной дозы. Общая продолжительность лечения составляет около 1,5 месяца. Режим применим для лечения большинства опухолей, обладающих высокой и умеренной радиочувствительностью.

При **крупном фракционировании** ежедневную дозу увеличивают до 4–5 Гр, а облучение выполняют 4–5 раз в неделю. Такой режим предпочтительнее для радиорезистентных опухолей, а также для новообразований, клетки которых имеют высокую потенцию к восстановлению сублетальных повреждений. Однако при крупном фракционировании чаще, чем при дробном, наблюдаются лучевые осложнения, особенно в отдаленном периоде. С целью повышения эффективности лечения быстро пролиферирующих опухолей применяют **мультифракционирование**: облучение в дозе 2 Гр проводят 2 раза в день с интервалом не менее 4–5 часов. Суммарная доза уменьшается на 10–15 %, а продолжительность курса — на 1–3 недели. Опухолевые клетки, особенно находящиеся в состоянии гипоксии, не успевают восстановиться после сублетальных и потенциально летальных повреждений.

Крупное фракционирование применяют, например, при лечении лимфом, мелкоклеточного рака легкого, метастазов опухоли в шейных лимфатических узлах.

При медленно растущих новообразованиях используют режим **гиперфракционирования**: ежедневную дозу облучения 2,4 Гр разбивают на 2 фракции по 1,2 Гр. Следовательно, облучение проводят 2 раза в день, но ежедневная доза несколько больше, чем при мелком фракционировании. Лучевые реакции выражены нерезко, несмотря на увеличение суммарной дозы на 15–25 %. Особым вариантом является так называемый **расщепленный курс облучения**. После подведения к опухоли половины суммарной дозы (обычно около 30 Гр) делают перерыв на 2–4 недели. За это время клетки здоровых тканей восстанавливаются лучше, чем опухолевые. Кроме того, в связи с уменьшением опухоли оксигенация ее клеток повышается.

При внутритканевом лучевом воздействии, когда в опухоль имплантируют радиоактивные источники, используют непрерывный режим облучения в течение нескольких дней или недель. Достоинством такого режима является воздействие радиации на все стадии клеточного цикла. Ведь известно, что клетки наиболее чувствительны к облучению в фазе митоза и несколько меньше в фазе синтеза, а в фазе покоя и в начале

постсинтетического периода радиочувствительность клетки минимальна.

При *дистанционном фракционированном облучении* также используется неодинаковая чувствительность клеток опухоли в разные фазы цикла. Для этого больному вводят противоопухолевые химические препараты (5-фторурацил, цисплатин и др.), которые искусственно задерживают опухолевые клетки в фазе синтеза. Такое искусственное накопление в ткани клеток, находящихся в одной фазе клеточного цикла, называют синхронизацией цикла в период максимальной радиочувствительности.

Таким образом, применяют много вариантов дробления суммарной дозы, и их необходимо сравнивать на основе количественных показателей. Для оценки биологической эффективности различных режимов фракционирования Ф. Эллис предложил концепцию *номинальной стандартной дозы* (НСД). НСД — это суммарная доза за полный курс облучения, при которой не происходит существенного повреждения нормальной соединительной ткани. Также предложены и могут быть получены из специальных таблиц такие факторы, как кумулятивный радиационный эффект (КРЭ) и отношение время — доза — фракционирование (ВДФ), для каждого сеанса облучения и для всего курса облучений.

ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА РАДИОМОДИФИКАЦИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Эффективность лучевого воздействия может быть повышена путем усиления радиопоражаемости опухоли или ослабления лучевых реакций нормальных тканей. С этой целью используют ряд физических и химических факторов, которые называют радиомодифицирующими агентами. Успех лучевой терапии опухолей тесно связан с кислородным эффектом, под которым понимают зависимость лучевых биологических реакций от снабжения клеток кислородом, а именно: снижение их радиочувствительности при уменьшении содержания кислорода. При облучении тяжелыми заряженными частицами или нейтронами кислородный эффект почти не играет роли, но для остальных видов ионизирующих излучений он весьма существен.

Кислородный эффект можно использовать в лучевой терапии двумя путями: повысить оксигенацию опухоли или уменьшить содержание кислорода в здоровых тканях (вызвать их гипоксию). В первом случае повышается радиочувствительность опухоли, во втором — увеличивается устойчивость (радиорезистентность) нормальных тканей. С целью повышения оксигенации опухоли больного облучают в условиях повышенного давления кислорода, помещая его в барокамеру.

Здоровые ткани содержат оптимальное количество кислорода, поэтому увеличение его содержания в плазме крови не приводит к повышению их радиочувствительности. Что же касается гипоксических клеток опухоли, то при этом происходит диффузия кислорода в эти клетки и радиочувствительность их

повышается. Для технической реализации методики *оксипарорадиотерапии* необходимы барокамера и радиотерапевтический аппарат, так как кислород проявляет сенсibiliзирующее действие только в момент лучевого воздействия. Оксипарорадиотерапия особенно эффективна при лечении опухолей головы и шеи.

Снижения радиочувствительности нормальных тканей добиваются, обеспечивая вдыхание пациентом во время облучения гипоксических смесей, содержащих около 10 % кислорода. Больной вдыхает смесь через обычную маску, соединенную с наркозным аппаратом. Состав смеси постоянно контролируют с помощью газоанализатора. Такую методику лечения называют гипоксипарорадиотерапией.

В качестве радиомодифицирующих агентов применяют химические соединения, которые повышают чувствительность опухоли к излучению. К таковым относятся электроноакцепторные вещества, из которых на практике используют метронидазол и мизонидазол. Имитируя функцию кислорода — его сродство к электрону, эти соединения избирательно сенсibiliзируют гипоксические опухолевые клетки, повышая их радиопоражаемость. К сожалению, оба препарата токсичны (особенно мизонидазол). Тем не менее уже прием метронидазола внутрь в дозе 6 г/м² обеспечивает концентрацию его в крови, при которой отмечается радиосенсibiliзирующий эффект. По возможности дополнительно осуществляют аппликацию тампона с метронидазолом на область опухоли. С целью защиты нормальных тканей используют производные индоллилалкиламинов (мексамин) и меркаптоалкиламинов (цистамин).

Более перспективными модификаторами при лучевой терапии оказались искусственная кратковременная *гипергликемия* и *гипертермия*. Наиболее выраженный эффект получен при их сочетании: вначале проводят облучение, за которым следует глюкозная нагрузка, после чего выполняют гипертермию опухоли. Основными факторами повышения эффективности облучения при этом являются подавление кровотока, снижение внутриклеточного рН, нивелирование клеток по фазам клеточного цикла. Опухолевые клетки по сравнению с нормальными обладают способностью к интенсивному гликолизу, т. е. биологическому расщеплению глюкозы с образованием молочной кислоты. Нарушение микроциркуляции также способствует удержанию в опухоли молочной кислоты. Поскольку опухоль исключительно активно поглощает из крови глюкозу, введение ее в организм больного приводит к более быстрому накоплению глюкозы в опухоли — к временной гипергликемии опухоли. Для поддержания гипергликемии в течение 3 ч требуется 230–520 г глюкозы при среднем уровне гликемии 25 ммоль/л.

К числу агентов, потенцирующих радиационный эффект, относится и гипертермия. Первый международный симпозиум по данной проблеме состоялся в Вашингтоне в 1975 году. За прошедшие годы разработаны системы нагрева опухоли и контроля за ее температурой. Локальный нагрев осуществляют с помощью генераторов электромагнитного излучения в СВЧ-,

УВЧ- и ВЧ-диапазонах. На практике для глубоко лежащих опухолей применяют излучение с частотой 3–16 МГц. Можно прогревать новообразования, находящиеся на любой глубине. Созданы антенны-излучатели и для внутрисполостного нагревания (например, опухоли прямой кишки). Температуру опухоли поддерживают на уровне 42–44 °С в течение 1 часа. Термоконтроль осуществляют с помощью катетерных полупроводниковых датчиков или инвазивных термодатчиков-термисторов на базе инъекционной иглы. Нагреваемую при гипертермии поверхность кожи охлаждают с помощью специальных прокладок.

Самостоятельный терапевтический потенциал гипертермии и гипергликемии невелик. К тому же при СВЧ-гипертермии реакции несколько сильнее. Однако в комбинации с облучением достигается выраженный эффект, особенно при радиорезистентных опухолях, не окруженных толстой жировой прослойкой (во избежание ее перегрева). При сочетании облучения (в обычных условиях или в условиях вдыхания гипоксических газовых смесей) с кратковременной гипергликемией (2–3 ч) и локальной сверхчастотной гипертермией, а в случае необходимости дополняя этот комплекс оперативным вмешательством, удается добиться стойкого эффекта даже у больных, которые еще недавно считались инкурабельными. Сочетание различных радиомодифицирующих воздействий — так называемая **полирадиомодификация** — перспективный путь дальнейшего развития лучевой терапии злокачественных опухолей.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В основе применения ионизирующего излучения в ЛТ злокачественных опухолей лежат глубокие знания биологического действия ионизирующего излучения на различные органы, ткани и опухоли, которое представляет собой чрезвычайно сложный процесс, сопровождающийся определенными морфологическими и функциональными изменениями облучаемой ткани. При этом отчетливо прослеживается сочетание регрессивных явлений с восстановительными, находящимися в тесной зависимости от поглощенной энергии и времени, прошедшего после облучения. Четкие представления об этих процессах послужили основой для успешного применения излучений в лечебных целях как средства, позволяющего уничтожить опухолевую ткань и подавить ее рост, в то же время избежать необратимых постлучевых изменений окружающих опухоль нормальных органов и тканей.

В биологическом действии ионизирующего излучения первым звеном является поглощение энергии излучения с последующим взаимодействием его с веществом ткани, которое протекает очень короткое время — доли секунды. В результате такого взаимодействия в клетках тканей и органов развивается целая цепь биофизических, биохимических, функциональных и морфологических изменений, которые в зависимости от конкретных условий протекают в различные сроки — минуты, дни, годы.

При взаимодействии излучений с веществом возникают ионизация и возбуждение атомов и молекул облучаемого вещества и образуется тепло. При облучении процессы ионизации и возбуждения возникают только вдоль пути ионизирующей частицы.

В результате ионизации атома или молекулы возникает два иона с положительным и отрицательным зарядом. Оба иона нестабильны, химически активны, имеют выраженную тенденцию к соединению с центральными молекулами, при возбуждении которых меняется электронная конфигурация молекулы, что может привести к разрыву ее молекулярных связей. Продукты расщепления прореагировавших молекул также оказываются химически активными и, в свою очередь, вступают в химические реакции с нейтральными молекулами. Ионизация молекул воды, которой в организме более 80 %, ведет к ее расщеплению и образованию H^+ , OH , H_2O_2 , H_2 , обладающих значительной химической активностью и вызывающих окисление растворимых в воде веществ.

Таким образом, первичные физические процессы — ионизация и возбуждение атомов и молекул — приводят к химической перестройке облученных молекул. В первичном механизме биологического действия различают прямое действие (изменения, возникающие в молекулах клеток в результате ионизации или возбуждения) и непрямое (объединяет все химические реакции, протекающие с химически активными, но не ионизированными продуктами диссоциации ионизированных молекул).

Процессы ионизации и возбуждения являются пусковыми механизмами, которые определяют все последующие изменения в облучаемых тканях. Возможность ионизации зависит от размеров молекулы: чем больше ее размеры, тем больше вероятность ее взаимодействия с ионизирующей частицей. Все наиболее важные молекулы имеют большой объем. Примером могут служить молекулы ДНК, которые принимают участие в передаче наследственности, в процессах размножения и регуляции обмена в клетке. Облучение приводит к разрыву молекул, нарушению структуры ДНК. В облученной клетке нарушаются процессы регуляции и деятельности ее отдельных составляющих (мембраны, митохондрии и др.). Гибель клеток, даже при облучении большими дозами, может растягиваться на продолжительное время.

Различают два вида гибели клеток вследствие облучения: митогическая гибель (инактивация клетки вслед за облучением после первого или последующего митозов) и интерфазная гибель (гибель до вступления ее в фазу следующего митоза).

Непрямое действие излучений вызывает менее грубые нарушения, часто обратимые, но они охватывают большее число молекул в объеме тканей, значительно превышающем размеры полей облучения. Примером непрямого действия может служить общая реакция организма, лейкопения, развивающаяся и в тех случаях, когда костный мозг исключен из зоны облучения.

Интенсивность реакций, связанных с прямыми и непрямими механизмами действия ионизирующего

излучения, зависит помимо исходного состояния организма от ряда физических и химических факторов. К физическим факторам относятся доза и ее мощность — с их увеличением биологический эффект усиливается. Также биологический эффект зависит от качества излучения, которое характеризуется прежде всего линейной потерей энергии, так как конечный результат облучения обусловлен не только количеством поглощенной энергии, но и ее распределением в тканях.

Из химических факторов, оказывающих влияние на биологический эффект, наиболее отчетливо влияние кислорода. В присутствии кислорода возникает большое количество химически активных радикалов и перекисей, усиливающих процессы окисления в облучаемых тканях. Продолжительность жизни первичных радикалов не превышает долей секунды, а вновь образованные окислители существуют длительное время. При этом могут возникать цепные реакции, а возникающие цепи тем длиннее, чем выше содержание кислорода. Кислород может вступать в реакцию с некоторыми ионизированными молекулами и способствовать их изменению, которое могло бы не проявиться в отсутствие кислорода. Увеличивая интенсивность первичных реакций, развивающихся под влиянием облучения, кислород повышает радиочувствительность клетки, причем повышение это наступает мгновенно вслед за увеличением содержания кислорода. Кислородный эффект наиболее выражен для излучений электромагнитной природы, он выше при фракционированном, чем при однократном облучении.

Введение кислорода в ткани после облучения не оказывает влияния на радиочувствительность клеток, напротив, оно способствует более быстрому восстановлению их после лучевого воздействия. Противоположное действие — снижение радиочувствительности тканей, оказывают так называемые протекторы — вещества, связывающие кислород и радикальные группы и, таким образом, подавляющие развитие реакции непрямого действия.

Изменения химической структуры атомов и молекул под влиянием облучения ведут к развитию в клетках биохимических реакций, не свойственных им в нормальном состоянии. Развивающиеся

биохимические изменения весьма разнообразны, и значение их для жизни клетки неодинаково. Нарушаются окислительные процессы, белковый, жировой, углеводный обмен, инактивируются энзимы и ферменты.

Радиочувствительность органов и тканей.

В большинстве случаев в зону облучения включаются нормальные ткани различного гистологического строения, пролиферирующие и непролиферирующие. Все органы и ткани человека чувствительны к ионизирующему излучению в разной степени. В одном и том же организме, даже в одном и том же органе, ткани и клетки поражаются при облучении в различной степени. Это свойство принято называть относительной радиочувствительностью клеток, тканей и органов.

Радиочувствительность тканей прямо пропорциональна степени их пролиферативной активности и обратно пропорциональна степени дифференцировки. Наиболее чувствительны к облучению, т. е. подвержены наибольшему морфологическим изменениям кроветворная ткань, особенно лимфоциты (продолжительность жизни 3–5 дней); миелоидная ткань (продолжительность жизни нейтрофила 5–7 дней); эпителий тонкого кишечника (продолжительность жизни клеток 7 дней); герментативный эпителий (цикл сперматозоида 8–12 дней, цикл яйцеклетки 30 дней); эпителий кожи (продолжительность жизни клеток 24–28 дней). Далее по радиочувствительности идут эндотелий, фиброзная ткань, паренхима внутренних органов, хрящевая ткань, мышцы и нервная ткань. Однако изменения функции нервной ткани наступают быстро и даже при относительно малых дозах облучения. Радиочувствительность тканей и клеток не является величиной постоянной и меняется в зависимости от состояния организма, физической активности в момент облучения и от действия внешних условий (температура воздуха, содержание кислорода и др.).

Радиочувствительность нормальных тканей достаточно высока и нередко превышает таковую у опухолей. Однако лучевая терапия возможна и в этих условиях, так как процессы восстановления в нормальных тканях протекают более полно и в более короткие сроки, чем в опухолях.

Средние толерантные (переносимые) дозы для нормальных тканей и органов приведены в таблице.

Таблица

Орган (ткань)	Поглощенная доза, Гр	КРЭ, ерэ	ВДФ
Головной мозг	60	2380	168
Продолговатый мозг	30	1020	42
Спинальный мозг	35	1250	58
Хрусталик глаза	50	150	7
Кожа	40	1860	100
Сердце	65	2920	212
Легкие	30	1020	49
Желудок	35	1230	57
Тонкая кишка	40	1230	57
Прямая кишка	50	1600	84
Печень	50	1580	83
Почка (одна)	40	1230	20

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Линденбратен Л. Д.* Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии) / Л. Д. Линденбратен, И. П. Королюк. — 2000.
2. *Клиническая рентгенорадиология* : руководство. В 5 т. Т. 5 / под ред. Г. А. Зедгенидзе. — М. : Медицина, 1985. — 496 с.
3. *Козлова А. В.* Лучевая терапия злокачественных опухолей / А. В. Козлова. — М. : Медицина, 1976. — 200 с.
4. *Подляшук Е. Л.* Применение рентгенотерапии в лечении неопухолевых заболеваний, злокачественных и доброкачественных новообразований кожи / Е. Л. Подляшук // Радиология — практика. — 2000. — С. 41–43.
5. *Ярмоненко С. П.* Клиническая радиобиология / С. П. Ярмоненко. — М. : Медицина, 1992. — 320 с.
- 6) <http://ru.wikipedia.org>
- 7) <http://rsmu.ru/>
- 8) <http://culinfo.ru>

Статья поступила в редакцию 24.12.2019.

А. В. СВИНАРЕНКО

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

РАДІОБІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ УТВОРЕНЬ

Резюме. У лекції представлені радіобіологічні основи променевої терапії злоякісних утворень. Об'єднано матеріали робочої програми курсу радіології для студентів медичних факультетів ВНЗ. Висвітлено основні питання застосування іонізуючого випромінювання в медицині для лікування онкопатології.

Ключові слова: радіаційна онкологія, променева терапія, іонізуюче випромінювання, радіомодифікація.

A. SVYNARENKO

SI «Grigoriev Institute for medical Radiology NAMS of Ukraine», Kharkiv

THE RADIOBIOLOGICAL BASIS OF RADIATION THERAPY FOR MALIGNANT TUMORS

The lecture presents the radiobiological basis of radiation therapy for malignant tumors. It combines materials of the work program of the radiology course for students of medical faculties in the universities.

The lecture highlights the fundamental issues of the ionizing radiation use in medicine for the treatment of oncopathology.

Keywords: radiation oncology, radiation therapy, ionizing radiation, radiomodification.

Контактная информация:

Свинаренко Андрей Викторович
д-р мед. наук, ГУ «ИМР НАМН Украины»
ул. Пушкинская, 82, г. Харьков, 61024, Украина
тел.: +38 (068) 372-22-05
E-mail: asvynarenko@ukr.net