

2. Agakishiev D.D. Evolution of clinical manifestations of cutaneous leishmaniasis, leading to diagnostic errors // Vestnik dermatologii. 2005. №3. P.64-65. (in Russian)
3. Alekshcheva L.J., Amireev S., Sergiev V.P. Actual problems of parasitoses for public health and the development of effective prevention // Zhurnal infektologii. 2017. №1. P.26-27. (in Russian)
4. Belyaeva N.M., Tracina I.P., Sinicin V.A. Modern aspects of leishmaniasis // Meditsinskiy alfavit. 2017. №18. P.24-31. (in Russian)
5. The control of leishmaniasis. Report on the meeting of the who expert Committee on the control of leishmaniasis. Geneva. 22-26 March 2010, who technical report Series № 949. WHO. 2011. P.243. (in Russian)
6. Valura L.V., Savenkova M.S., Samsonovich I.R., Samitova E.R. Case of leishmaniasis in a hospital, complexity of clinical diagnosis // Detskiye infektsii. 2013. №3. P.65-68. (in Russian)
7. Dyad'kin V., Berdnikova E.R. Case of late diagnosis of leishmaniasis // Zdorov'ye, demografiya, ekologiya i finno-gorskiy narodov. 2013. №3. P.61-62. (in Russian)
8. Jahangirov S.M., Suvankulov W.T. The Fauna and epidemiological importance of mosquitoes in outbreaks of cutaneous leishmaniasis anthroponoses // Zhurnal infektologii. 2017. №1. P.63-64. (in Russian)
9. Zaslavsky D.V., Andrienko E.M., Aleksandrova I.Yu., Matveeva E.L. Verification of leishmaniasis of the skin // Vestnik dermatologii i venerologii. 2014. №5. P.91-95. (in Russian)
10. Zvonareva E.V. Skin leishmaniasis // Zdravookhraneniye Dal'nego Vostoka. 2017. №2. P.55-57. (in Russian)
11. Isaeva M.S., Saidenov O.T. Modern aspects of cutaneous leishmaniasis // Vestnik Avitsenny. 2016. №1. P.116-122. (in Russian)
12. Kuznetsova V. Comparative data of antimicrobial activity of antibacterial drugs of domestic production, obtained in experimental studies *in vitro* // Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya. 2017. №1. P.50-51. (in Russian)
13. Melnichenko N.E., Platonov A.V., Bazanov E.K. The case of leishmaniasis in clinical practice of a dermatologist // Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii. 2015. №2. P.70-73. (in Russian)
14. Rakhmatov A.B. The actual problems of leishmaniasis // Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology. 2014. №3. P.63-69. (in Russian)
15. Sukolin G. I., Lee W.A. Some parasitic dermatoses // Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases. 2015. Vol. 18. №2. P.63-64. (in Russian)
16. Tikhonovskaya I.V., Adaskevich V.P., Myadelets V.O. Cutaneous leishmaniasis: etiology, clinic, diagnostics, treatment // Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2016. №3. P.69-77. (in Russian)
17. Bahrami F., Spöth G.F., Rafati S. Old world cutaneous leishmaniasis challenges in Morocco, Algeria, Tunisia and Iran (Mati): a collaborative attempt to combat the disease // Expert Review of Vaccines. 2017. Vol. 16. №5. P.415-417.
18. Dobrev H.P. Cutaneous leishmaniasis – dermoscopic findings and cryotherapy // Folia Medica. 2015. Vol. 57. №1. P.65-68.
19. Ghorbani M., Farhoudi R. Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy? // Drug Des Devel Ther. 2018. №12. P.25-40.
20. Gitari J.W., Nzou S.M. Leishmaniasis recidivans by *Leishmania tropica* in Central Rift Valley Region in Kenya // International Journal of Infectious Diseases. 2018. Vol. 74. P.109-116.
21. Handler M. Z. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management // J. Am. Acad. Dermatol. 2015. Vol. 73. №6. P.911-926.
22. Placinta Ch., Pantea V., Cebotarescu V. Cutaneous leishmaniasis // The Moldovan Medical Journal. 2018. Vol. 61. №2. P.38-42.
23. Salah A.B. Topical Paramomycin with or without Gentamicin for Cutaneous Leishmaniasis // N Engl J Med. 2013. Vol. 368. P.524-532.
24. Salloum T., Tokajian S., Khalifeh I. Detection, molecular typing and phylogenetic analysis of leishmania isolated from cases of leishmaniasis among syrian refugees in Lebanon // Parasite Epidemiology and Control. 2016. Vol. 1. №2. P.159-168.
25. Vries H. J. Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management // Am. J. Clin. Dermatol. 2015. Vol. 16. №2. P.99-109.

#### Информация об авторе:

Керимбекова Гюльнара Назим кызы – сотрудник Азербайджанского медицинского университета.

#### Information About the Author:

Kerimbekova Gulnara Nazim Kyzy – employee of the Azerbaijan Medical University.

© ДВОРНИЧЕНКО В.В., ГАЛЧЕНКО Л.И. – 2018

УДК: 615.849.001.7

### СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Дворниченко В.В.<sup>1,2,3</sup>, Галченко Л.И.<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия; <sup>2</sup>Иркутский областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия; <sup>3</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия)

**Резюме.** В статье освещены основные направления, новые тенденции развития и использования лучевой терапии в онкологии. Подчеркивается роль лучевой терапии в реализации органосохраняющего принципа лечения злокачественных новообразований. Обращается внимание на радионуклидную терапию в сочетании с динамической терапией, созданию новых радиофармпрепаратов избирательного направления (воздействия) на ткани. Подчеркнуто, что успехи лучевой терапии зависят от своевременной диагностики онкологического заболевания, создания новых источников излучения и аппаратов для лучевой терапии, возможности уменьшения частоты и степени лучевых осложнений, использования физических и химических радиомодификаторов, глубокого изучения проблем биологического действия различных видов излучения, чувствительности опухоли и толерантности нормальных тканей.

**Ключевые слова:** онкология; лучевая терапия; ядерная медицина; радиобиология; методы лучевого лечения; перспективы.

### THE STATE AND PROSPECTS OF NUCLEAR MEDICINE AND RADIATION THERAPY DEVELOPMENT AT THE PRESENT STAGE

Dvornichenko V.V.<sup>1,2,3</sup>, Galchenko L.I.<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, Russia; <sup>2</sup>Irkutsk Regional Cancer Center, Russia; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of

**Summary.** The article covers the main direction, new trends in the development and use of radiation therapy in oncology. The role of radiation therapy in the implementation of the organ-preserving principle of malignant tumour treatment is stressed. The attention is paid to radionuclide therapy in combination with dynamic therapy, creation of new radiopharmaceuticals of the selective direction (impact) on tissue. It is underlined that the radiation therapy success depends on timely diagnosis of cancer, creation of new radiation sources and devices for radiation therapy, the possibility of reducing the frequency and extent of radiation complications of the use of physical and chemical radiomodifiers, the study of problems of biological action of various types of radiation, the sensitivity of the tumour and the tolerance of normal tissues.

**Key words:** oncology; radiation therapy; nuclear medicine; radiobiology; radiation treatment methods; prospects.

Лучевая терапия получила широкое распространение и занимает ведущее место при лечении онкологических больных. Этому способствуют достижения в области физики и дозиметрии ионизирующих излучений, радиобиологии, онкологии, совершенствования оборудования. Онкологические учреждения оснащаются современными гамма-терапевтическими установками, линейными ускорителями электронов, генерирующими излучения высоких энергий. Используются для предлучевой подготовки современные компьютерные томографы, симуляторы, фиксирующие устройства, компьютерные системы дозиметрического планирования, дозиметрические комплексы. Успех лучевой терапии связан не только с развитием техники, появлением новых конструкций аппаратов, источников излучения, но и с многочисленными радиобиологическими исследованиями, раскрывающими механизм регрессии опухоли под влиянием облучения.

В мире прослеживается медленный, но неуклонный рост онкологических заболеваний. Среди современных технологий лечения опухолей лучевая терапия занимает одно из ведущих мест в онкологии. В лучевой терапии нуждается около 50-70% [9,18,25] больных злокачественными опухолями. Лучевая терапия (по отечественным и зарубежным данным) остается наиболее дешевым из основных методов лечения (хирургических, химиотерапевтических) онкологических больных. При условии ранней диагностики и доступности основных методов противоопухолевой терапии для многих больных злокачественными опухолями стандартное лечение эффективно. При несвоевременной диагностике части онкологическим больным будет необходима более эффективная терапия, в том числе лучевая.

Успехи использования лучевых методов лечения зависят не только от уровня технического оснащения онкологических учреждений, но и от возможности сохранить анатомическую и функциональную способность облученных нормальных тканей [20]. В уменьшении частоты степени лучевых осложнений большая роль принадлежит профилактическим и лечебным мероприятиям.

Усилия врачей-радиотерапевтов направлены на то, чтобы подвести максимально большую дозу к опухоли для ее уничтожения, но минимально повредить нормальные ткани. Перспективное направление развития лучевой терапии – использование физических и химических радиомодификаторов, позволяющих защищать нормальные ткани в процессе лучевой терапии.

Проблема биологического действия различных видов излучений остается еще недостаточно изученной. Действие ионизирующего излучения связано с образованием свободных радикалов в облучаемых тканях. Свободные радикалы и оксиданты взаимодействуют с молекулами ДНК, вызывая разнообразные нарушения ее структуры и функций клеток, приводящие к гибели. Установлено, что решающую роль в восстановлении свойств клеток после лучевого воздействия принадлежит работе мощным системам репарации повреждений ДНК [5,7,24].

Многие ведущие специалисты считают, что техника только на 50% определяет успех лучевого лечения. Остальные 50% зависят от индивидуальной чувствительности опухоли и толерантности нормальных тка-

ней. За последние десятилетия достигнут прогресс в техническом обеспечении лучевой терапии.

Применение достижений ядерной и радиационной физики в медицинских целях привело к созданию новых источников излучений и аппаратов для лучевой терапии. В перспективе современной терапевтической радиобиологии можно предвидеть, что роль лучевой терапии будет расти.

Для лучевой терапии применяются различные квантовые и корпускулярные излучения. Облучение осуществляется с помощью различной радиационной терапевтической техники. В каждом конкретном случае врач выбирает метод облучения и исполнительные устройства индивидуально для больного, которые по своим физическим свойствам будут оптимальными для получения нужного дозного поля. Врачу требуется высокая клиническая, онкологическая подготовка.

#### **Проблемы радиорезистентности опухолей**

Проблемным вопросом радиационной онкологии является радиорезистентность опухоли как начальной, так и приобретенной в процессе лучевой терапии. Особенно последнее имеет принципиальное значение, т.к. снижает эффективность лучевого лечения и может быть одной из причин возникновения рецидивов и метастазов. По мнению ведущих специалистов [7], имеется необходимость пересмотра некоторых взглядов радиационной онкологии на вопросы радиочувствительности организма и опухоли. Необходимо получение глубоких знаний в области радиобиологии, экспериментальной онкологии, изучения возможностей усиления цитотоксического действия облучения на злокачественные опухоли методами радиомодуляции для увеличения радиотерапевтического интервала – достигая максимальной деструкции опухоли с минимальным повреждением окружающей здоровых тканей. В дальнейшем успехи радиационной онкологии ученые связывают с исследованиями индивидуальной радиочувствительности не только опухоли, но и больного. Достижения онкорadiологии связаны с углублением знаний о биологии возникновения и развития злокачественных новообразований, об их клиническом течении, реакции организма и опухоли на различные виды лечебного воздействия, в частности, радиационного. На основе представлений об особенностях реакций опухоли и окружающих нормальных тканей большое внимание уделяется на повышение радиотерапевтического интервала. Перспектива в этом направлении связана с использованием достижений радиобиологии по управлению радиочувствительности опухолевых и нормальных тканей с помощью нетрадиционных курсов облучения и радиомодифицирующих агентов [2,7,24].

Особо значимой задачей остается поиск новых терапевтических решений при генерализованных формах рака, прогноз при которых остается неблагоприятным. Большое количество исследований свидетельствует об интересе ученых к возможным путям повышения эффективности иммунной терапии опухоли. Сочетание иммунотерапии и современных вариантов и режимов лучевой терапии возможно сможет расширить лечебный эффект у пациентов с метастатическими опухолями [25].

Усовершенствование лучевой терапии происходит в двух направлениях. Во-первых, уменьшение объемов

облучения. Необходимо получить возможность подведения высокой поглощенной дозы к опухоли, укрупнение фракционирования, и даже однократного облучения. Для этого необходимо внедрение современных методов диагностики распространенности опухолевого процесса, таких как УЗИ, МСКТ, МРТ, ПЭТ, что дает возможность определить границы новообразования и субклинического распространения.

В настоящее время оснащаются высокотехнологические радиологические центры (в частности и в Иркутском ООД) специализированными установками для оценки и разметки патологического очага с последующей передачей данных на планирующую систему. Наиболее оптимальное распространение дозы излучения достигается при объемном (трехмерном) планировании с использованием гистограмм типа «доза-объем». Такой метод позволяет облучить опухоль в наименьшем объеме, и, при необходимости, увеличить суммарную дозу в опухоли, сохранив объем облучения нормальных тканей. Использование алгоритмов компьютерной оптимизации для определения оптимальных параметров пучка излучения, позволяет максимально приблизить получаемое дозное распределение конкретному случаю облучения. В будущем с применением ПЭТ возможно более точно определить границы как самого образования, так и зоны субклинического распространения опухоли.

Однородное воздействие на патологический очаг обеспечивает модулированная по интенсивности лучевая терапия. На современных аппаратах с помощью систем портальной визуализации и лучевой томографии имеется возможность контролировать смещаемость облучаемых объектов. Появилась возможность четко контролировать процесс лучевого воздействия для уменьшения погрешности подведения дозы. Этот контроль может проводиться перед и во время сеанса облучения с помощью различных дозиметрических систем.

Вторым направлением совершенствования лучевой терапии является увеличение различия в повреждении опухолей и нормальных тканей, так называемым радиотерапевтическим интервалом. Это использование физических и химических радиомодификаторов, цитостатиков, биотерапевтических агентов и т.д. При лечении злокачественных новообразований, позволяющих защитить нормальные ткани. Учитывая биологические особенности опухолевых клеток, ученые предполагают целесообразность мультимодального подхода на самых ранних этапах роста опухоли.

В клинической практике используются различные источники ионизирующих излучений (ИИИ) и способы их применения.

Внедрение в клиническую практику источников высоких энергий, искусственных радионуклидов существенно расширило возможности лечения онкологических заболеваний.

Методы лучевой терапии делятся на две основные группы:

1. Наружного облучения – использование облучения внешними пучками, непосредственный контакт с радиоактивным веществом отсутствует;

2. Внутреннего облучения (брахитерапия) – радиоактивные источники вводятся в организм и находятся в непосредственном соприкосновении с тканями.

Облучение осуществляется с помощью различных технических устройств – радиационной терапевтической техники. В каждом случае врач выбирает метод облучения и исполнительные устройства, оптимальные для получения нужного дозного поля. Чтобы правильно пользоваться ионизирующим излучением, необходимы знания их свойств, умение выбрать физико-технические условия облучения, принципы планирования лучевой терапии, особенности ведения больных при лучевой терапии.

В онкологической практике лучевая терапия используется не только как самостоятельный метод, но и как

компонент комбинированного, комплексного лечения (хирургическим, химио-, иммунотерапией, гормональным лечением).

#### **Радиационная терапевтическая техника**

Лучевую терапию осуществляют с помощью технических устройств, которые генерируют и формируют лечебный пучок излучения или содержат радиоактивные препараты. Исполнительные устройства, приспособления для получения пучков излучения и их применения в лучевой терапии называют радиационной терапевтической техникой.

Большое количество технических средств и способов лучевого воздействия необходимы для индивидуализации лечения.

Современные отделения радиотерапии должны быть оснащены, кроме традиционных аппаратов для дистанционной и контактной лучевой терапии, ускорителями заряженных частиц с энергией фотонов 6-18 МэВ, оснащенными многолепестковым коллиматором и средствами визуализации точности укладки пациента. Должны использоваться стереотаксическая радиохirurgия, брахитерапия с визуализацией, адронная терапия, средства дозиметрического планирования и контроля проведения лучевой терапии.

Рентген-терапевтические аппараты. До 1950 года рентген-терапия была практически единственным видом дистанционной лучевой терапии. Гамма-терапевтические установки, а затем и линейные ускорители привели к частичному отказу от рентген-терапевтических аппаратов. Сегодня они находят применение в 80% случаев для лечения поверхностных поражений в частности рака кожи, т.к. максимум дозы находится на поверхности.

Гамма-терапевтические аппараты с кобальта-60 ( $Co^{60}$ ) в России – это основные терапевтические установки в онкологических учреждениях, применяемые для лучевого лечения злокачественных опухолей. Они просты в управлении, надежны и имеют относительно низкую стоимость. Современные отечественные и зарубежные гамма-терапевтические аппараты управляются автоматически с помощью компьютера.

Система «гамма-нож» с источниками  $Co^{60}$  применяется при стереотаксической радиохirurgии. Исполняется коллиматорный шлем для фокусирования пучков гамма-излучения в опухоли. При стереотаксической радиохirurgии подводится однократно высокая доза ионизирующего излучения с очень точным облучением очагов поражения. «Гамма-нож» идеально подходит для лечения в основном небольших опухолей головного мозга и метастазов. Недостатком является то, что облучение должно проводиться на абсолютно неподвижном органе, для этого необходима жесткая фиксация пациента.

Для получения рентгеновского сверхжесткого тормозного излучения и электронных пучков применяются ускорители. Пучки тормозного рентгеновского излучения высокой энергии имеют особое дозное распределение. С ростом энергии квантов возрастает глубинная доза, зона максимума ионизации увеличивается, сдвигаясь вглубь, а доза на поверхности падает. Размеры зоны максимума ионизации находятся в прямой зависимости от величины энергии излучения. За пределами максимума довольно быстро происходит спад дозы.

В линейных ускорителях с помощью многолепесткового коллиматора происходит изменение формы пучка в зависимости параметров опухолевого очага, что обеспечивает конформное облучение (от английского «conformal» – соответствующий).

Линейный ускоритель может применяться при стандартной лучевой терапии, радиотерапии с модуляцией интенсивности, под визуальным контролем в режиме реального времени, для облучения экстра-краниальных опухолей.

Имеются ускорители небольших размеров с подвижной головкой, такие как система «Кибер-нож».



Применение системы «Кибер-нож», с помощью которой оперируют одним четким сфокусированным пучком гамма-квантов высокой энергии, установленной на роботизированной «руке» (из одного источника линейного ускорителя). Им можно облучать опухоли и метастазы по всему телу и даже в тех частях тела, которые движутся вместе с дыханием пациента [16].

В настоящее время оснащенность в РФ линейными ускорителями электронов (ЛУЭ) значительно ниже, чем в развитых странах. В ближайшие годы в России ожидается установка нескольких сотен ЛУЭ, для которых нужны специализированные, подготовленные к оборудованию помещения. В настоящее время в Иркутском областном онкологическом диспансере начинается строительство радиологического корпуса в комплексе с ПЭТ-центром, в котором будут использоваться линейные ускорители. В Ангарском филиале онкодиспансера уже несколько лет работает линейный ускоритель Varian. Радиотерапевты онкодиспансера усовершенствовали методику работы этого ускорителя, что его производитель планирует организовать там учебный центр для подготовки радиотерапевтов и медицинских физиков, как квалифицированных кадров для тесного профессионального сотрудничества.

#### **Адронная терапия**

Традиционные виды излучения хорошо изучены и давно применяются. У части онкологических больных по различным оценкам (от 10 до 30%) их использование неэффективно.

Адрон – частица атомных ядер. В клинической практике используют протоны, нейтроны и ионы. Пучки протонов и ионов углерода слабо рассеиваются в тканях, их линейная передача энергии достигает максимума на определенной глубине, образуя пик Брэгга, поэтому доза в опухоли может быть значительно больше чем на поверхности. Причем поглощенная доза за пиком Брэгга резко падает, что приводит к значительному уменьшению лучевой нагрузки на окружающих опухоль нормальных тканей. Для нейтронов и ионов углерода характерны радиобиологические особенности, связанные с высокими значениями линейных передач энергии, характеризующимися высокими значениями относительной биологической эффективности. Их плотнo-ионизирующее излучение вызывает преимущественно летальные повреждения клеток. Эффективность адронной терапии не зависит от степени оксигенации тканей и в меньшей степени зависит от фазы клеточного цикла. Использование адронов позволяет снизить риск лучевых осложнений по сравнению с традиционными методами лучевой терапии [18].

Все эти факторы имеют существенное преимущество по сравнению с традиционно используемыми видами излучения. По мнению ученых перспективные направления позволяют расширить показания к адронной лучевой терапии, снизив ее стоимость за счет сочетания адронов с традиционными видами излучения. Развитие адронной технологии позволит поставить лучевую терапию на новый качественный уровень.

Наибольшее внимание исследователей в области адронной терапии привлекают протоны и ионы углерода [6,15,18,19]. За счет реализации пика Брэгга и формирования всего двух-трех конформных полей облучения можно добиться дозного распределения такого же, как и при использовании многопольной модулированной по интенсивности лучевой терапии. При этом существенно уменьшается объем облученных нормальных тканей, возможности увеличения дозы в опухоли и сокращения числа фракций.

Протонное излучение позволяет облучать патологические очаги малых размеров (офтальмо-онкология, радионейрохирургия) в точном соответствии с его формой, даёт возможность повысить до оптимального уровня дозу в патологическом очаге, полностью исключить облучение радиочувствительных органов и структур, расположенных вплотную к очагу облучения

[6,15]. Применение протонов доказало превосходство над традиционными методами лучевого лечения у больных опухолями гипофиза, орбиты, внутричерепных образований, хондромами и хондросаркомами, прилежащими к шейному отделу спинного мозга, местнораспространенным раком предстательной железы и т.п.

Протонная лучевая терапия признана во всем мире одним из перспективных способов направленного лучевого лечения.

В настоящее время к недостаткам применения терапии ускоренными протонами относится необходимость использовать сложные дорогостоящие ускорители (циклотроны, синхрофазотроны).

В России протонная терапия проводится в институте теоретической и экспериментальной физики (г. Москва), институте ядерной физики (г. Санкт-Петербург), объединенном институте ядерных исследований (г. Дубна).

Перспектива использования в медицинской радиологии протонов с лечебной целью связано с созданием специализированных на протонной терапии медицинских центров.

#### **Нейтронная терапия**

Примерно для 20% онкологических больных, которым показана лучевая терапия целесообразно использовать плотно-ионизирующее излучение нейтронов [1,14,18,19,20].

Повысить терапевтический эффект может метод, который обеспечивает оптимальное избирательное поражение опухолей при сохранении прилегающей критической нормальной ткани. К решению этой проблемы подходит метод нейтрон-захватной терапии (НЗТ), который обеспечивается взаимодействием двух компонентов: 1) туморотропным препаратом, доставляющим в опухолевые клетки химический элемент с высоким удельным сечением захвата тепловых нейтронов; 2) тепловые и эпитепловые нейтроны с определенной энергией. Эти нейтроны образуются в атомных реакторах и по отдельным каналам выводятся в расположенные рядом с ними процедурные помещения к пациенту.

В настоящее время в клинической практике НЗТ применяется только препарат  $^{10}\text{B}$  (бор). В результате взаимодействия атомов бора с тепловыми нейтронами образуются альфа-частицы и ядра отдачи  $^7\text{Li}$  (литий), которые имеют высокую передачу энергии на расстоянии, соизмеримым с диаметром клетки, что обеспечивает гибель только тех клеток, в состав которых введен бор, при минимальном повреждении здоровых тканей.

Сегодня НЗТ имеет наибольшее применение при лечении опухолей мозга и меланом [24]. Для успешного применения НЗТ необходимо иметь пучок тепловых нейтронов, а для глубокорасположенных опухолей – эпитепловых нейтронов с энергией примерно 10 КэВ. Тепловые нейтроны обладают низкой проникающей способностью, эпитепловые же нейтроны проникают глубоко в ткани. Поэтому в зависимости от глубины залегания опухоли уменьшают или увеличивают энергию эпитепловых нейтронов.

Нейтрон-захватывающую терапию нельзя применять при опухолях туловища и конечностей, т.к. в мышечной ткани велика концентрация бора и лития. Этот метод применяется только при опухолях мозга.

#### **Контактное облучение (брахитерапия)**

Термин «брахитерапия» (греч. *brachios* – короткий, быстрый) – метод лучевой терапии, когда источник излучения помещается в опухоль или на ее поверхности. Это позволяет подводить высокие дозы к опухоли и снижать их воздействие на окружающие здоровые ткани. Метод применяется при локально ограниченных опухолях или в сочетании с дистанционной лучевой терапией.

В настоящее время применяются как закрытые, так и открытые радионуклиды. Закрытые радиоактивные источники применяются в качестве временных и постоянных имплантатов.

При внутрисполостном введении широко распро-

странен метод афтерлоадинга (от англ. *afterloading* – последующая нагрузка). В полость вводятся эндостаты (линейной, объемной или шаровидной формы), а затем в них вводится  $Co^{60}$  в герметизированной оболочке. Облучение проводится на шланговом аппарате («АгатВ», «АгатВУ»). Этот метод применяется во всем мире, вытеснив ручное введение источников, которое было сопряжено с высокой лучевой нагрузкой на медицинский персонал. Внутриполостная гамма-терапия применяется при раке шейки и тела матки, влагалища, прямой кишки, пищеводе, носоглотки и т.д. Внутриполостная гамма-терапия, как правило, проводится в сочетании с дистанционным облучением, что позволяет концентрировать дозу излучения в опухоли и в путях лимфооттока, уменьшая лучевую нагрузку на здоровые ткани. Этот метод облучения широко стал применяться в г. Иркутске в 60-х гг. прошлого века.

Внутриполостное облучение открытыми источниками представляет собой тоже внутреннее облучение, при котором радиоактивный источник излучения имеет непосредственный контакт с окружающей средой, этот метод чаще используется при лечении вторичных (метастазов) опухолей в плевральной и брюшной полостях. Открытый радиоактивный источник (чаще это коллоидный раствор золота  $Au^{198}$ ) вводится в закрытую полость путем пункции.

Внутриканальной метод облучения радиоактивный препарат вводят непосредственно в ткань опухоли или в ложе опухоли после ее удаления. В новообразовании создается высокая доза облучения. Внутриканальное лечение может применяться как самостоятельный метод. Но чаще как сочетанный с дистанционным методом облучения. Внутриканальная гамма-терапия применяется при лечении злокачественных опухолей диаметром не более 5 см, объем которых хорошо определяется и несклонных к широкой инвазии окружающих тканей (рак кожи, слизистой). Также применяется при лечении подвижных органов (рак губы, языка, века), при рецидивах после лучевого и хирургического лечения рака различной локализации. Применяемые радиоактивные гамма-препараты в виде гранул, игл, нитей. Источниками излучения в них являются радионуклиды  $Co^{60}$ ,  $Cs^{137}$ ,  $Ta^{182}$ ,  $Ir^{192}$ , в последние годы используются радиоактивные препараты, заряженные калифорнием ( $Cf^{252}$ ), ядра которого имеют спонтанное деление с испусканием потока гамма квантов и быстрых нейтронов.

Эффективным при лечении некоторых видов опухолей при ранних стадиях оказалось применение в качестве постоянных имплантантов микроисточники с радиоактивными источниками  $I^{125}$  (йод) с низким значением мощности дозы.

Наиболее широко брахитерапия с  $I^{125}$  стала применяться при лечении рака предстательной железы. В России ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России г. Москва стал первым медицинским учреждением в освоении методики брахитерапии опухоли предстательной железы. С 2004 г. эта методика используется во многих центрах России. В Иркутске в областном онкодиспансере используется с 2015 г. Эта методика по сравнению с традиционным лечением (радикальная простатэктомия, лучевая терапия, химиотерапия, гормонотерапия) имеет меньше осложнений со стороны мочеполовой системы, сохраняет качество жизни на высоком уровне. На сегодняшний день брахитерапия считается высокотехнологичным, современным методом лечения рака предстательной железы, который относится к малоинвазивным методам.

#### **Внутриканальная бета-терапия**

Применяются преимущественно открытые формы радиоактивных препаратов. Это коллоидные растворы золота, взвеси радионуклидов, например силиката иттрия ( $Y^{90}$ ) фосфата хрома ( $P^{32}$ ). В опухоль вводят растворы через тонкие инъекционные иглы, которые располагаются рядами на расстоянии 5-10 мм друг от друга (лечат меланомы, метастазы на послеоперационных

рубцах).

#### **Апликационное облучение**

Относится к наружным контактными методам лучевой терапии. При аппликационной бета-терапии радиоактивный источник прикладывается непосредственно к коже или слизистой оболочке. Для этих целей используются гибкие аппликаторы с радионуклидами, чаще с фосфором ( $P^{32}$ ), содержащих бета-частицы имеющие небольшой пробег (до 4 мм) в тканях. Доза концентрируется на поверхности, тем самым более глубокие слои не облучаются. В Иркутске бета-аппликаторы с фосфором применялись для лечения капиллярных гемангиом лица в 60-70 гг. прошлого века.

#### **Интраоперационное облучение**

Применяется при однократном облучении опухоли в предоперационном периоде или в послеоперационном периодах для воздействия на злокачественные элементы, оставшиеся после нерадикальной операции или в случае, когда нерезектабельна опухоль [3]. Этот вид лучевого воздействия позволяет облучать опухоль или ее ложе. При наличии операционной раны, создается возможность облучения патологического очага, минуя нормальные органы и ткани.

В маммологии используется устройство для интра- и послеоперационного облучения в случае органосохраняющих вмешательств.

#### **Системное облучение**

Внутреннее облучение с использованием открытых источников применяется для избирательного воздействия на определенную ткань («критический орган») к определенному радионуклиду. Открытые источники ионизирующего излучения в виде жидкого раствора вводятся в организм через рот или внутривенно. Метод избирательного накопления изотопов в тканях стал применяться в Иркутске в начале 1960-х годов. Облучение с использованием радиоактивного йода-131 ( $I^{131}$ ) применяется для лечения больных раком щитовидной железы. Применение  $I^{131}$  с лечебной целью является основным способом лечения отдаленных метастазов рака щитовидной железы и неоперабельных опухолей папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы, позволяющий получить не только паллиативный эффект, но и клиническое излечение. Лечение  $I^{131}$  основано на сохранении метастазами функциональной способности к поглощению йода и гормонообразования.

При множественном метастатическом поражении костей применяется метастрон  $Sr^{89}$  (стронций).  $P^{32}$  (фосфор) накапливается в костном мозге и применяется при лечении истинной полицитемии, множественной миеломы [9,11,13].

В настоящее время имеются возможности не только для избирательного воздействия на отдельные опухоли, но и её клетки путем получения к ним антител, меченных радиоактивными источниками (радиоиммунотерапия) [25]. В частности, для лечения злокачественных лимфом получил применение препарат, представляющий собой меченный йодом моноклональные антитела к поверхностному антигену CD 20, выявляемому в 95% случаев В-клеточной злокачественной неходжкинской лимфомы [19]. Это позволяет использовать лучевую терапию не только как средство локального облучения опухоли, но и как способ воздействия при генерализованных формах злокачественных новообразований [3].

#### **Фотодинамическая терапия в онкологии**

Фотодинамическая терапия основана на комбинированном взаимодействии трех нетоксичных компонентов: фотосенсибилизатора, накапливаемого в опухолевой ткани, света и кислорода. Фотохимическое воздействие лазерного излучения на ткани получило название фотодинамической терапии.

В качестве фотосенсибилизатора используются производные гематопопорферина, которые селективно накапливаются в опухолевых тканях.

При захвате световой энергии от лазерного излучения фотосенсибилизатором происходит химическая

реакция, приводящая к образованию синглетного кислорода и супероксида, что вызывает цитотоксическое действие [12,18,19,23].

Противоопухолевый эффект реализуется за счет прямого повреждения клеток, разрушения сосудистой системы опухоли и активации иммунного ответа.

После введения фотосенсибилизатора и использования лазерного излучения проводится флуоресцентная спектроскопия на специальном техническом комплексе. Опухолевой ткани на экране выглядят светящимся очагом на темном фоне здоровых тканей. По уровню и распространенности флуоресценции возможно определить границы опухолевого процесса и количество опухолевых очагов. Недостатком метода являются побочные эффекты в виде фотодерматитов и общей фотосенсибилизации организма [17,22].

Иногда не достигается полная гибель всех опухолевых комплексов, тогда лучевой эффект носит паллиативный характер. Поэтому фотодинамическая терапия применяется при лечении ранних форм рака. Результаты исследований по изучению эффективности фотодинамической терапии в лечении базально клеточного рака кожи указывает на результативность этого метода. В Иркутском областном онкологическом диспансере фотодинамическая терапия применяется при лечении базальноклеточного рака кожи с 2012 г.

Расширение показаний к применению фотодинамической терапии связывают с использованием новых фотосенсибилизаторов, новых способов доставки лазерного излучения, возможностью комбинации с другими методами лечения [4,12,18,22].

В литературе описаны случаи применения фотодинамической терапии в комбинации с лучевой терапией с положительным эффектом у неоперабельных пациентов с ранними стадиями рака пищевода, рака легкого

[4,12]. Приоритетным направлением развития фотодинамической терапии в настоящее время является поиск эффективных фотосенсибилизаторов и изучение их свойств избирательного накопления.

**Заключение.** Задача специалистов в области онкологии – снизить уровень летальности и максимально продлить и повысить качество жизни онкологических больных. Эффективность лучевой терапии зависит не только от совершенствования радиотерапевтического оборудования, источников излучения, применяемых новых технологий в лучевом лечении, но и связано с многочисленными радиобиологическими исследованиями, раскрывающими механизмы регрессии опухоли под влиянием облучения. Зависит и от предлучевой подготовки больного с использованием современных компьютерных томографов, фиксирующих устройств, компьютерных систем дозиметрического планирования, дозиметрических комплексов. Важна и подготовка высококвалифицированных кадров, использующих непрерывное медицинское образование для обеспечения максимальной диагностической и лечебной помощи пациентам.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 16.09.2018 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Быстрые нейтроны в онкологии / Под ред. Л.И. Мусабаевой. Томск: Изд-во НТЛ, 2000. 188 с.
2. Виноградов В.М. Перспективные методики лучевой терапии // Практическая онкология. 2007. Т. 8. №4. С.194-203.
3. Власова О.П., Герман К.Э., Крылов В.В. и др. Новые радиофармпрепараты для диагностики и лечения метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов протатоспецифического мембранного антигена // Вестник РАМН. 2015. Т. 70. №3. С.360-366. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1334
4. Гельфонд М.Л., Барчук А.С., Васильев Д.В., Стуков А.Н. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // Российский биотерапевтический журнал. 2003. №4. С.67-71.
5. Гребенюк А.Н., Стрелова О.Ю., Легеза В.И., Степанова Е.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины: Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ФОЛИАНТ, 2015. 232 с.
6. Забелин М.В., Климанов В.А., Галяутдинова Ж.Ж. Протонная лучевая терапия: возможности клинического применения и перспективы // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. №1. С.82-95. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-10
7. Иванкова В.С., Демина Э.А. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии (клинические и радиобиологические аспекты). Киев: Здоровье, 2012. 192 с.
8. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований / Под ред. Е.Л. Чойнзонова, Л.И. Мусабаевой. Томск: Изд-во НТЛ, 2006. 216 с.
9. Каприн А.Д., Костин А.А., Леонтьев А.В. и др. Возможности системной радионуклидной терапии в паллиативном лечении больных с метастатическим поражением костей // Исследования и практика в медицине. 2014. Т. 1. №1. С.57-61.
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Т.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016. 236 с.
11. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В. Радионуклидная терапия при метастазах в кости. Новые возможности. // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. №1. С.14-19.
12. Кузнецов В.В. Использование фотодинамической терапии в отечественной онкологии (обзор литературы) // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2. №4. С.98-105. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-77
13. Лиене К., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю. Радионуклидная терапия при метастазах в кости препаратами на основе Рения – 188 // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. №4. С.401-409.
14. Лукина Е.Ю. Быстрые нейтроны в лечении саркомы мягких тканей // Вопросы онкологии. 2010. Т. 6. №4. С.408-412.
15. Лучин Е.И., Агапов А.В., Бреев В.М. и др. Протонная конформная лучевая терапия внутричерепных новообразований: клинический опыт на медицинском протонном пучке фазатрона ОИЯИ // Материалы международной научно-практической конференции «Ядерная медицина и лучевая терапия: Современное состояние и ближайшие перспективы». М., 2017. С.18.
16. Маряшев С.А., Голанов А.В., Яковлев С.Б. и др. Результаты радиохирургического облучения пациентов с артерио-венозными мальформациями головного мозга на аппаратах «Новалис», «Гамма-нож» и «Кибер-нож» // Медицинский алфавит. 2014. Т. 3-4. №18. С.25-34.
17. Романко Ю.С., Каплан М.А., Иванов С.А. и др. Эффективность фотодинамической терапии базальноклеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов // Вопросы онкологии. 2016. №3. С.447-450.
18. Терапевтическая радиология: национальное руководство / Под ред. А.Д. Каприн, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 704 с.
19. Терапевтическая радиология: Руководство для врачей / Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010. 552 с.
20. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Состояние и перспективы развития рентгенорадиологической службы России // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55. №4. С.416-423.



21. Цыб А.Ф. Нейтроны в лечении злокачественных новообразований. Обнинск, 2003.
22. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Молочков В.А. и др. О применении фотодинамической терапии в лечении солитарных и множественных базалиом // Российский журнал кожных и венерологических болезней. 2000. №4. С.4-12.
23. Экспериментальные аспекты фотодинамической терапии / Под ред. А.Ф. Цыба, М.А. Каплана. Калуга:

- Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2010. 112 с.
24. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004. 536 с.
25. Machak G.N., Sinyukov P.A., Teplakov V.V., et al. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities // Mayo Clinic Proceedings. 2003. Vol. 78. №2. P.147-155.

## REFERENCES

1. Fast neutrons in oncology / Ed. L.I. Musabaeva. Tomsk: Publishing house NTL, 2000. 188 p. (in Russian)
2. Vinogradov V.M. Perspective techniques of ray therapy // Prakticheskaya onkologiya. 2007. Vol. 8. №4. P.194-203. (in Russian)
3. Vlasova O.P., German K.E., Krylov V.V., et al. New Radiopharmaceuticals Based on Prostate-Specific Inhibitors of Membrane Antigen for Diagnostics and Therapy of Metastatic Prostate Cancer // Vestnik RAMN. 2015. Vol. 70. №3. P.360-366. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1334 (in Russian)
4. Gelfond M.L., Barchuk A.S., Vasilev D.V., Stukov A.N. Possibilities of photodynamic therapy in oncology practice // Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2003. №4. P.67-71. (in Russian)
5. Grebnyuk A.N., Strelova O.Yu., Legeza V.I., Stepanova E.N. Basics of radiobiology and radiation medicine: Training manual. – 2<sup>nd</sup> edition, corrected and amended. St. Petersburg: OOO "Publishing house FOLIANT", 2015. 232 p. (in Russian)
6. Zabelin M.V., Klimanov V.A., Galiautdinova Zh.Zh., et al. Proton radiation therapy: clinical application opportunities and research prospects // Issledovaniya i praktika v meditsine. 2018. Vol. 5. №1. P.82-95. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-10 (in Russian)
7. Ivankova V.S., Demina E.A. Problems of tumour resistance in radiation oncology (clinical and radiobiological aspects). Kiev: Health, 2012. 192 p. (in Russian)
8. Intraoperative electronic and remote gamma-therapy of malignant neoplasms. / Ed. E.L. Choinzonov, L.I. Musabaeva. Tomsk: Publishing House NTL, 2006. P.216. (in Russian)
9. Kaprin A.D., Kostin A.A., Leontyev A.V., et al. Possibilities of systematic radionuclide therapy in palliative treatment of patients with metastatic bone lesions // Issledovaniya i praktika v meditsine. 2014. Vol. 1. №1. P.57-61. (in Russian)
10. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova T.V. State of oncological service to the population of Russia in 2015. Moscow, 2016. 236 p. (in Russian)
11. Krylov V.V., Kochetova T.Yu., Voloznev L.V. Radionuclide therapy in bone metastases. New possibilities // Voprosy onkologii. 2015. Vol. 61. №1. P.14-19. (in Russian)
12. Kuznetsov V.V. Use of photodynamic therapy in domestic oncology (literature review) // Issledovaniya i praktika v meditsine. 2015. Vol. 2. №4. P.98-105. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-77 (in Russian)
13. Liepe K., Krylov V.V., Kochetova T.Yu. Radionuclide therapy for bone metastases with preparations based on Rhenium – 188 // Voprosy onkologii. 2016. Vol. 62. №4. P.401-409. (in Russian)
14. Lukina E.Yu. Fast neutrons in treatment of soft tissue sarcoma // Voprosy onkologii. 2010. Vol. 6. №4. P.408-412. (in Russian)
15. Luchin E.I., Agapov A.V., Breev V.M., et al. Proton conformal therapy of intracranial neoplasms; clinical experience on the medical proton beam of OIYAI phasotron. // Materials from international scientific-practical conference "Nuclear medicine and radiation therapy. Contemporary state and nearest perspectives". December 7, 2017. Moscow, 2017. P.18. (in Russian)
16. Maryashev S.A., Golanov A.V., Yakovlev S.B., et al. The results of radiosurgical exposure patients with arterio-venous malformations brain on the devices Novalis, Gamma-knife and Cyber-knife. // Meditsinskiy alfavit. 2014. Vol. 3-4. №18. P.25-34. (in Russian)
17. Romanko Yu.C., Kaplan M.A., Ivanov S.A., et al. The effectiveness of photodynamic therapy of basal cell carcinoma using photosensitizers of various classes // Voprosy onkologii. 2016. №3. P.447-450. (in Russian)
18. Therapeutic radiology: Guidelines for doctors / Ed. A.F. Tsyba, Yu.S. Mardynskij. Moscow: MK, 2010. 552 p. (in Russian)
19. Therapeutic radiology: national guidelines / Ed. A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynskij. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 704 p. (in Russian)
20. Kharchenko V.R., Rozhkova N.I. The status and perspectives of development of roentgeno-radiological service in Russia // Voprosy onkologii. 2009. Vol. 55. №4. P.416-423. (in Russian)
21. Tsyb A.F. Neutrons in treatment of malignant neoplasms. Obninsk, 2003. (in Russian)
22. Tsyb A.F., Kaplan M.A., Molochkov V.A., et al. On the use of photodynamic therapy in the treatment of solitary and multiple basalomas // Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venerologicheskikh bolezney. 2000. №4. P.4-12. (in Russian)
23. Experimental aspects of photodynamic therapy / Ed. A.F. Tsyb, M.A. Kaplan. Kaluga: Scientific literature publishing house of Bochkareva N.F., 2010. 112 p. (in Russian)
24. Yarmonenko S.P. Radiobiology of human and animals. Moscow: Vysshaya shkola, 2004. 536 p. (in Russian)
25. Machak G.N., Sinyukov P.A., Teplakov V.V., et al. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities // Mayo Clinic Proceedings. 2003. Vol. 78. №2. P.147-155.

## Информация об авторах:

Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии ИГЛУ, заведующая кафедрой онкологии ИГМАПО, главный врач областного онкологического диспансера, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com; Галченко Людмила Иннокентьевна – к.м.н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии ИГМУ, врач-радиолог областного онкологического диспансера; 664035, Иркутск, ул. Фрунзе 32.

## Information About the Authors:

Dvornichenko Viktoria Vladimirovna – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, head of oncology department and radiation therapy of the "Irkutsk State Medical University", head of the oncology department of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, head physician of the Irkutsk Regional Cancer Center, honored doctor of Russia, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com; Galchenko Liudmila Innokentyevna – MD, PhD (Medicine), assistant of the oncology and radiation therapy of the Irkutsk State Medical University, radiologist of the radiology department at the Irkutsk Regional Cancer Center, 664035, Russia, Irkutsk, 32 Frunze st.