

М.Г.Сычева, Т.И.Грушина

## Фармакотерапия радиационно-индуцированных повреждений легких у онкологических больных

ГБУ "Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины" Департамента здравоохранения Москвы: 107120, Москва, Земляной Вал, 53

M.G.Sycheva, T.I.Grushina

## Pharmacotherapy of radiation-induced pulmonary lesions in oncologic patients

**Key words:** carcinoma, malignant tumours, radiation therapy, radiation-induced lung lesions, pneumonitis, pulmonary fibrosis, rehabilitation, pharmacotherapy, corticosteroids, respiratory mechanics.

**Ключевые слова:** рак, злокачественные опухоли, лучевая терапия, радиационно-индуцированные повреждения легких, пневмонит, пневмофиброз, реабилитация, фармакотерапия, глюкокортикостероиды, биомеханика дыхания.

Лучевая терапия злокачественных новообразований легких, молочной железы, пищевода, лимфомы Ходжкина с поражением лимфатических узлов средостения приводит к радиационно-индуцированным повреждениям легких (РИПЛ; *Radiation Induced Lung Injury* – RILI). Новые технологии лучевой терапии понижают повреждающее действие подводимого к опухоли ионизирующего излучения на здоровые органы и ткани, но не исключают его полностью. Именно реакции нормальных тканей являются ограничивающим фактором лучевого лечения многих злокачественных опухолей.

Реабилитация больных с РИПЛ представляет собой серьезную проблему, решение которой позволило бы значительно улучшить качество и продолжительность жизни онкологических больных. Одним из ее методов является лекарственная терапия, используемая как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, т. е. на всех этапах реабилитации.

Во врачебном сообществе издавна сложилось мнение [1], что фармакотерапия РИПЛ (лучевого пневмонита и лучевого пневмофиброза) должна включать назначение глюкокортикостероидов (ГКС), антибактериальных препаратов (АБП), антикоагулянтов прямого и непрямого действия.

ГКС считаются основой лечения лучевого пневмонита. В экспериментальных работах было показано, что назначение ГКС животным во время облучения понизило уровень смертности от лучевого пневмонита, но не повлияло на имеющийся фиброз легкого [2, 3]. По данным [4, 5], ГКС не предотвращали развитие лучевого пневмонита, но давали объективно положительный эффект при применении у больных с его клиническими проявлениями. По мнению авторов исследований [6, 7], ГКС должны назначаться сразу же при выявлении РИПЛ, чтобы избежать развития пневмофиброза.

Лечение лучевого пневмонита обычно начинают с назначения преднизолона в ежедневной дозе 1 мг / кг в течение нескольких недель с дальнейшим постепенным ( $\leq 12$  нед.) ее снижением, т. к. резкая отмена стероидов обостряет симптомы пневмонита [8–11].

На фоне такого лечения клиническое улучшение наступает быстро; впрочем, тяжелые и устоявшиеся случаи могут быть рефрактерны даже к очень высоким дозам ГКС. Изменение рентгенологической картины происходит значительно медленнее. В единичных исследованиях отмечен положительный эффект совместного использования ГКС с иммунодепрессантами (азатиоприном, циклоспорином А) [12], а также с китайской лекарственной терапией (*Qingfei Huatan Quyu method*) [13].

До настоящего времени крупные рандомизированные клинические исследования, демонстрирующие эффективность ГКС при лечении РИПЛ, отсутствуют.

Что касается применения АБП, то, по мнению ряда авторов [14–17], они малоэффективны в лечении лучевого пневмонита, за исключением случаев присоединения инфекции, к которой больные с РИПЛ предрасположены, а антикоагулянты вообще неэффективны [14–19].

В отечественной литературе существуют единичные исследования, посвященные лечению лучевых пневмонитов.

Л.А.Зориной [20] предложен метод лечения РИПЛ, включающий активную противовоспалительную и терапию АБП, применение отхаркивающих средств и препаратов с противокашлевым и бронхорасширяющим действием. Все больные получали ингаляции с 10–20%-ным раствором диметилсульфоксида (в ряде случаев дополнительно применялся электрофорез 10%-ным раствором диметилсульфоксида на грудную клетку над зоной лучевого поражения). Лечение

дало положительный эффект, оцененный в основном клинически, а также рентгенологическим и рентгенопневмополиграфическим методами. Для получения стабильных результатов лечение рекомендовано повторять 2–3 раза с перерывом 4–6 мес.

*В.В.Суравикиной* [21] проводилось лечение лучевых пульмонитов с комплексным применением энтеросорбентов (Ваулен), иммуностимулятора (тималин), переливания экстракорпорально облученной аутокрови, солкосерила (актовегина), АБП. Результаты работы оценивались клинически и лишь у части больных были подтверждены рентгенологически – констатировалось купирование острых проявлений пульмонита. Терапевтический эффект в 2,2 раза превысил таковой от общепринятых лечебных мероприятий.

*И.И.Минайло и соавт.* [22] для лечения лучевых пульмонитов использован медикаментозный комплекс из нуклеината натрия, неорондекса, биена, углесорба, что позволило им получить субъективный эффект у  $95 \pm 5\%$ , а рентгенологически определяемый положительный объективный эффект – у  $91 \pm 6\%$  больных. Результаты были подтверждены лабораторными показателями – снижением уровня эндогенной интоксикации, уменьшением неспецифической клеточной реактивности крови, повышением эффекторных звеньев иммунитета и функциональной активности транспортных систем крови.

Под наблюдением *Л.Ю.Арустамян* [23] и *Т.И.Грушиной* [24] находились больные раком молочной железы с лучевыми повреждениями легких ( $n = 92$ ), 19 из них проводилась фармакотерапия лучевого пневмонита ( $n = 10$ ) и лучевого пневмофиброза ( $n = 9$ ): преднизолон (начальная доза 30 мг в течение 5 дней с последующим постепенным понижением), АБП (с учетом чувствительности бактериальной флоры мокроты), бронходилататоры, муколитики (ацетилцистеин), препараты коррекции свертывающей и фибринолитической систем (курантил, трентал), аскорбиновая кислота. Результаты лечения оценивались на основании клинико-рентгенологических данных и исследования биомеханики дыхания (бодиплетизмография). Обследование проводилось до и после лечения. На фоне лекарственной терапии у всех 19 больных отмечалась положительная клиническая динамика: к 8–10-м суткам у подавляющего большинства больных нормализовалась температура тела, уменьшились слабость, одышка и кашель. Одышка продолжала беспокоить 2 больных с лучевым пневмонитом и 4 больных с пневмофиброзом, но уже только при больших физических нагрузках, тогда как до лечения ее вызывали нагрузки малой и средней интенсивности. Частота и интенсивность приступов сухого кашля через 3–5 дней лечения сократилась у 50% больных. Жесткое дыхание и сухие рассеянные хрипы продолжали выслушиваться у всех пациентов с лучевым пневмофиброзом и у 50% больных лучевым пневмонитом.

В результате проведенного 15-дневного курса лечения у больных лучевым пневмонитом достоверно увеличилась на 10% жизненная емкость легких

(ЖЕЛ) и на 25% – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75% форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) –  $МОС_{75}$ , однако отмечено незначительное (в пределах статистической погрешности) снижение показателей ФЖЕЛ и максимальной вентиляции легких. У пациентов с лучевым пневмофиброзом ЖЕЛ увеличилась на 2%; пиковая скорость форсированного выдоха – на 4%,  $МОС_{75-25}$  – на 3% и 2% соответственно, максимальная вентиляция легких – на 1% (разница в показателях недостоверна). При контрольном рентгенологическом исследовании, проведенном через 3–6 мес. после курса лечения, у 2 больных лучевым пневмонитом рентгенологические признаки лучевого повреждения исчезли, а у 8 – сформировался фиброз в виде тяжелой или очагов. У всех больных с лучевым пневмофиброзом ( $n = 9$ ) изменения легочной ткани остались прежними.

*Л.В.Курсовой и соавт.* [25] представлены результаты лечения лучевого пневмонита у 25 больных раком легкого. Больным был назначен комплекс медикаментозных средств, применяемых одновременно или последовательно. В него входили системные и местные муко- и бронхолитики, препараты с кодеином, антагонисты гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, АБП и антимикотические средства с учетом чувствительности флоры, противовоспалительные препараты (в первую очередь кортикостероиды) под прикрытием гастропротекторов, а также нестероидные противовоспалительные препараты, декстраны, пентоксифиллин. Применялись ингаляции 10%-ного раствора диметилсульфоксида или суспензии гидрокортизона ацетата, флутиказон. При обширном воспалительном процессе, низкой вероятности кровотечения, тромбозе / эмболии в анамнезе назначались гепарин и варфарин под контролем показателей коагулограммы. Также использовались антиоксиданты и цитопротекторы; при необходимости – препараты железа, стероидные и нестероидные анаболические. По показаниям выполнялись плевральные пункции, бронхоскопические санации.

По результатам сложного медикаментозного комплекса, применяемого постоянно в течение 1 года после манифестации пневмонита, в течение 1 года наблюдений из 25 пациентов умерли 5 (от легочного кровотечения – 4, от тромбоэмболии легочной артерии – 1); 5 продолжили противоопухолевое лечение по поводу прогрессирования рака легкого. У 15 пациентов в результате лечения лучевого пневмонита развился пневмофиброз: II степени (по классификации LENT SOMA) – у 7; III степени – у 4, IV степени – у 4. Через 1 год после начала лечения РИПЛ у 15 больных отмечались статистически недостоверные улучшения функциональных показателей внешнего дыхания и показателей самооценки здоровья и индекса Карновского при достоверном увеличении физической активности. При рентгенографическом исследовании легких было выявлено сокращение инфильтративных процессов, уменьшение степени выраженности пневмофиброза до II–III степени. У 2 больных течение лучевого пневмонита осложнилось образованием полостей.

Под наблюдением *В.В.Пасова и соавт.* [26] находились больные ( $n = 50$ ): после лучевой терапии по поводу лимфогранулематоза ( $n = 19$ ), рака легких ( $n = 18$ ) и рака молочной железы ( $n = 13$ ) с лучевыми повреждениями органов грудной клетки, из которых у 9 больных лучевые поражения проявлялись лучевым перикардитом, у 41 — сочетались с РИПЛ. При лечении больных лучевыми пневмонитами и пневмофиброзами также использовался аналогичный комплекс медикаментозных средств. В результате у больных пневмонитами наблюдался регресс воспалительных изменений легочной ткани, у 18 % — полное восстановление структуры и функции легких.

*Л.В.Курсовой и соавт.* [27] проведено лечение больных раком легкого с РИПЛ ( $n = 12$ ), осложненными хроническим гнойно-деструктивным процессом. Применяемый комплекс медикаментозных средств был дополнен парахирургическими манипуляциями — чрескожным трансторакальным введением антисептиков и бактериофагов, а также бронхоскопическими санациями. Использованная методика лечения не позволила ликвидировать полость эмпиемы или абсцесса, но привела к улучшению клинической и рентгенологической картины и сокращению числа обострений. Для всех пациентов в результате лечения удалось достичь индекса функциональной активности Карновского 60–80 % (в среднем 70 %). Из 12 больных, наблюдаемых в течение 2–5 лет, 3 прожили после образования полости от 2 до 3 лет и скончались от аррозийного легочного кровотечения, 9 — живы.

Сделан вывод о необходимости поэтапного применения данного комплекса медикаментозных средств и предупреждения деструкции легочной ткани путем своевременного лечения лучевых пневмонитов с применением прежде всего ГКС в адекватных дозах и на достаточно длительный срок.

Фармакотерапия лучевых пневмофиброзов не имеет особой специфичности [28] и включает санацию бронхиального дерева (АБП с учетом чувствительности флоры мокроты), восстановление дренажной функции бронхов (бронхолитики и отхаркивающие средства), улучшение микроциркуляции в пораженных тканях (дезагреганты, антикоагулянты, сосудорасширяющие препараты) и применение диметилсульфоксида, обладающего противовоспалительным, коллагенизирующим и антиэкссудативным свойствами [26, 29, 30]. Вопрос о назначении ГКС решается индивидуально, т. к. они малоэффективны в лечении поздних лучевых пневмофиброзов. Также таким пациентам показана кислородотерапия [10].

В последние годы появились работы по изучению действия системной трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на РИПЛ как в самостоятельном режиме, так и в сочетании со ставшим традиционным комплексом медикаментозной терапии. Предварительными экспериментальными данными показано, что трансплантация клеток уменьшает смертность животных от РИПЛ.

Клиническими исследованиями ( $n = 11$ ) показано, что проведение клеточной терапии не привело

к значительным изменениям показателей спирограммы, иммунограммы и скинтиграммы легких, маркеров воспаления и тканевой гипоксии у больных, что было расценено как стабилизация процесса [31, 32].

## Заключение

Научные работы по фармакотерапии РИПЛ крайне немногочисленны. Как по числу и контингенту наблюдаемых больных, так и по методологии исследования эти работы могут быть охарактеризованы как пилотные исследования. Методы фармакотерапии подбираются эмпирически и лечение лучевых повреждений легких, по своей сути, является симптоматическим. Анализ полученных результатов лечения больных показал, что на настоящий момент возможности медикаментозного лечения РИПЛ весьма ограничены.

В связи с этим подавляющим большинством исследователей, с одной стороны, осуществляется поиск медикаментозных способов профилактики, предупреждения и минимизации РИПЛ, с другой — разрабатываются новые методы лучевой терапии онкологических больных.

Все исследования в области профилактики и лечения РИПЛ должны проходить параллельно. Окончательные выводы о неэффективности фармакотерапии РИПЛ преждевременны, т. к. отсутствуют серьезные рандомизированные исследования и разработки по оценке отдельных методов, способствующих повышению их результативности, на масштабном клиническом материале с длительными сроками наблюдения больных.

## Литература

1. Moss W.T., Haddy F.J., Sweany S.K. Some factors altering the severity of acute radiation pneumonitis: variation with cortisone, heparin and antibiotics. *Radiology* 1960; 75: 50–53.
2. Gross N.J., Narine K.R., Wade R. Protective effect of corticosteroids on radiation pneumonitis. *Radiat. Res.* 1988; 113: 112–116.
3. Ward H.E., Kemsley L., Davies L. The effect of steroids on radiation-induced lung disease in the rat. *Radiat. Res.* 1993; 136: 22–25.
4. Rubin P., Johnston C.J., Williams J.P. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 33: 99–101.
5. Rubin P., Casarett G.W. *Clinical radiation pathology*. Philadelphia; 1968. 79–88.
6. Rodriguez M.L., Padellano L.C. Toxicity associated to radiotherapy treatment in lung cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* 2007; 9 (8): 506–512.
7. Yanf M.H., Dou Y.Q., Zang Q. Effects of blood-cooling and promoting drugs on rats with radiation-induced lung injury. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2007; 27 (9): 827–831.
8. O'Donnell P.H. Radiation pneumonitis. In: Hall J.B., Schmidt G.A., Hogarth D.K. *Critical care medicine. Just the facts*. New York: McGraw-Hill companies; 2007. 278–280.
9. Михина З.П. Лучевая терапия при раке легкого. В кн.: *Новое в терапии рака легкого*. М.; 2003. 144–146.

10. Movas B., Raffin T.A., Epstein A.H., Link Jr C.J. Pulmonary radiation injury. *Chest* 1997; 111 (4): 1061–1076.
11. Berkey F.J. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am. Fam. Physician*. 2010; 82 (4): 381–388, 394.
12. Diaz M.G., Condomines J.R. Radiation pneumonitis. In: E.Azoulay, ed. Pulmonary involvement in patients with hematological malignancies. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. 499–507. DOI: 10.1007/978-3-642-15742-4\_38.
13. Lin S.Y., Han X.H., Yang Q.C. Treatment of acute radiation pneumonia with Qingfei Huatan Quyu method. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2008; 28 (5): 414–417.
14. Rubin P., Casarett G.W. Clinical radiation pathology. Philadelphia: WB Saunders; 1968. 423–470.
15. Gross N.J. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann. Intern. Med* 1977; 86: 81–92.
16. Rubin P., McDonald S., Maasilta P. Serum markers for prediction of pulmonary radiation syndromes. *Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 17: 553–554.
17. Rotstein S., Blomgren H., Baral E. et al. Incidence of infectious symptoms after radiation therapy for breast cancer: long-term effects. *Acta Oncol.* 1987; 26 (3): 197–201.
18. Kimsey F.C., Mendenhall N.P., Ewald L.M. Is radiation treatment volume a predictor for acute or late effect on pulmonary function? A prospective study of patients treated with breast-conserving surgery and postoperative irradiation. *Cancer* 1994; 73: 2549–2551.
19. Птушкин В.В. Лечение и профилактика осложнений химиолучевой терапии у больных с лимфомами. *Практ. онкол.* 2004; 5 (3): 223–230.
20. Зорина Л.А. Поздние лучевые повреждения легких после лечения рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск; 1988.
21. Суравкина В.В. Профилактика и лечение постлучевых пульмонитов при интенсивной лучевой и химиолучевой терапии у неоперабельных больных раком легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск; 1996.
22. Минайло И.И., Артемова Н.А., Смолякова Р.М., Невская Л.Л. Постлучевые (посттерапевтические) пульмониты: новые подходы к комплексному лечению. *Вестник фонда фундаментальных исследований (Минск)* 2006; 1 (35): 59–69.
23. Арустамян Л.Ю. Лечение лучевых повреждений легких у больных раком молочной железы с использованием искусственного магнитного поля: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
24. Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. М.: ГЭОТАР; 2006.
25. Курсова Л.В., Иванова И.Н., Мардынский Ю.С. и др. Лучевые пневмониты у больных раком легкого. *Сиб. онкол. журн.* 2010; 38 (2): 51–54.
26. Пасов В.В., Зубова Н.Д., Иволгин Е.М., Курпешева А.К. Поздние лучевые повреждения грудной клетки. *Сиб. онкол. журн.* 2009; 36 (6): 58–61.
27. Курсова Л.В., Рагулин Ю.Л., Золотков А.Г., Мардынский Ю.С. Консервативное лечение лучевых повреждений легких, осложненных абсцедированием. *Сиб. онкол. журн.* 2012; 51 (3): 60–66.
28. Westbury C.B., Yarnold J.R. Radiation fibrosis – current clinical and therapeutic perspectives. *Clin. Oncol. (Roy. Coll. Radiol.)* 2012; 24 (10): 657–672.
29. Бардычев М.С. Лечение местных лучевых повреждений. *Лечащий врач*; 2003; 5: 78–79.
30. Цыб А.Ф., Бардычев М.С. Лучевая терапия и лучевые повреждения. В кн.: Научно-технический прогресс отечественной лучевой диагностики лучевой терапии: Материалы конференции, посвящ. 80-летию РНЦРР. М.: ВЕЧЕ; 2004. 288–289.
31. Курсова Л.В., Конопляников А.Г., Пасов В.В. и др. Возможности применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при лечении лучевых повреждений легких. *Клеточ. технол. в биол. и мед.* 2009; 2: 108–112.
32. Li X., Xie J., Lu Y. Current situation and prospect of treatment for radiation-induced lung injury. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2010; 27 (4): 937–940.

**Информация об авторах**

Сычева Марина Генриховна – к. м. н., ст. научный сотрудник отдела реабилитации больных с заболеваниями бронхолегочной системы ГБУ "Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины" Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (916) 974-68-63; e-mail: sytchevameister@gmail.com

Грушина Татьяна Ивановна – д. м. н., руководитель отдела медицинской реабилитации онкологических больных, ГБУ "Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины" Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (916) 774-19-39; e-mail: tgrushina@gmail.com

Поступила 05.09.13

© Сычева М.Г., Грушина Т.И., 2013

УДК [616.24-001.29-02:617.54-006]-085.27