

РЖ с сочетанным поражением IV и V сегментов. Реже метастазы в ЛУ выявляли у пациентов с изолированным поражением V сегмента (51,7%), наименьший показатель отмечен при поражении IV сегмента желудка (45,5%). Прослеживалась определённая тенденция к увеличению показателя в случае сочетанного поражения сегментов желудка.

## ВЫВОДЫ

1. При опухолях желудка, расположенных в пределах IV и V сегментов, начиная с поражения мышечной оболочки, часто вовлекаются в метастатический процесс лимфатические узлы перигастральных групп (№3b — в 37,1%, 4d — 11,4%), а также париетальные лимфатические узлы групп №7–12.

2. При опухолевом процессе, расположенном в пределах IV и V сегментов желудка следует выполнять гастроспленэктомию с расширенной лимфодиссекцией D2 с целью удаления групп лимфатических узлов по селезёночной артерии и ворот селезёнки.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по данной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2017; 250 с. [*Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu*. (Status of cancer care for Russian population in 2015.) Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsen. 2015; 250 p. (In Russ.)]
2. Lei W., Xin Z., Chen B. et al. Total vs. proximal gastrectomy for proximal gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59: 633–640. DOI: 10.5754/hgel1834.
3. Masahide I., Abdul K., Seigo T. et al. Prognosis of patients with gastric cancer who underwent proximal gastrectomy. *Int. Surg*. 2012; 97 (3): 275–279. DOI: 10.9738/CC1501.
4. Ooki A., Yamashita K., Kikuchi S. et al. Clinical significance of total gastrectomy for proximal gastric cancer. *Anticancer Res*. 2008; 28 (5B): 2875–2883. PMID: 19031928.
5. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017; 20: 1–19. DOI: 10.1007/s10120-016-0622-4.
6. Jung D.H., Ahn S.H., Park D.J., Kim H.H. Proximal Gastrectomy for Gastric Cancer. *J. Gastric Cancer*. 2015; (2): 77–86. DOI: 10.5230/jgc.2015.15.2.77.
7. Ахметзянов Ф.Ш., Каулгуд Х.А., Ахметзянова Ф.Ф. Ближайшие результаты комбинированных и расширенных операций при раке проксимального отдела желудка. *Поволжский онкол. вестн.* 2017; (1): 11–15. [Akhmetzyanov F.Sh., Kaulgud Kh.A., Akhmetzyanova F.F. Short-term results of combined and extended gastrectomy in case of the proximal stomach cancer. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik*. 2017; (1): 11–15. (In Russ.)]

УДК 616.65-002-006; 615.849.1-08-06

© 2017 Исаев И.Г. и соавторы

## АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Иса Гусейн Исаев, Фуад Адалет Гулиев\*, Кямал Сабир Акперов, Нияяр Расим Алиева*

*Национальный центр онкологии, г. Баку, Азербайджан*

*Поступила 12.06.2017; принята в печать 24.08.2017.*

### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-680

**Цель.** Изучение частоты осложнений лучевой терапии у пациентов с раком предстательной железы.

**Методы.** В исследование были включены 142 пациента, получивших лучевую терапию в комбинации с гормонотерапией в 2001–2015 гг. Средний возраст больных составил 68 лет. Облучение проводили в условиях 3D-планирования на линейном ускорителе электронов с энергией фотонных пучков 6–15 МэВ. Разовая очаговая доза составила 2 Гр, суммарная очаговая доза — 76 Гр. Нами были изучены частота и степень тяжести острой гематологической токсичности, ранние и поздние гастроэнтерологические и урологические осложнения лечения. Оценку токсичности, возникшей в результате лучевой терапии, проводили по стандартам RTOG/EORTC и CTCAE v. 4,0.

**Результаты.** Острые лучевые ректиты I, II и III степени зарегистрированы у 95 (66,9%), 32 (22,5%) и 8 (5,6%) больных соответственно. Острые циститы I, II и III степени отмечены в 22 (15,5%), 87 (61,3%) и 16 (11,3%) случаях соответственно. Явления позднего ректита I степени выявлены в 21 (14,8%) случае. Поздний лучевой цистит I степени был диагностирован у 37 (26,1%) больных. Поздних осложнений более высокой степени тяжести не встречалось.

**Вывод.** Результаты проведённого исследования показали, что применение высокотехнологических дистанционных методов дистанционной лучевой терапии в лечении рака предстательной железы наряду с высокой эффективностью позволяет добиться низких показателей ранних и поздних лучевых осложнений.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, лучевая терапия, осложнения лечения.

## ANALYSIS OF THE FREQUENCY OF RADIATION THERAPY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

*I.G. Isaev, F.A. Guliev, K.S. Akperov, N.R. Alieva*

Адрес для переписки: mic\_amu@mail.ru

680

National center of oncology, Baku, Azerbaijan

**Aim.** Study of the frequency of radiation therapy complications in patients with prostate cancer.

**Methods.** The study included 142 patients who underwent radiation therapy combined with hormonal therapy in 2001–2015. Average age of patients was 68 years. All of them received 3D-conformal radiotherapy by linear accelerators with 6 to 15 MV photon beams. Single boost dose was 2 Gy, total boost dose was 75 Gy. We studied frequency and severity of acute hematological toxicity and early and late gastroenterological and urological complications of the treatment. Treatment-related toxicity was assessed by RTOG/ EORTC and CTCAE v. 4.0 scales.

**Results.** Early radiation-induced proctitis of I, II and III degree were registered in 95 (66.9%), 32 (22.5%) and 8 (5.6%) patients, respectively. Acute cystitis of I, II and III degree were noted in 22 (15.5%), 87 (61.3%) and 16 (11.3%) patients, respectively. Signs of late radiation-induced proctitis of I degree was diagnosed in 21 (14.8%) cases. Late radiation-induced cystitis of I degree was diagnosed in 37 (26.1%) patients. No late complications of higher severity occurred.

**Conclusion.** The results of the conducted study showed that use of high-tech precision external-beam radiotherapy techniques in the treatment of prostate cancer along with high efficacy allows to reduce the number of early and late complications.

**Keywords:** prostate cancer, radiotherapy, treatment toxicity.

Главная цель лучевой терапии (ЛТ) — уничтожение опухолевых клеток при условии максимального щажения окружающих нормальных органов и тканей [1–4]. Однако, несмотря на все современные достижения и техническое обеспечение в области ЛТ, в реальных условиях невозможно подвести к новообразованию необходимую суммарную дозу и полностью избежать при этом облучения здоровых тканей, особенно при глубоко расположенных опухолях [3–5]. В результате облучения нормальных тканей и органов возникают лучевые реакции и осложнения различной степени тяжести, которые существенным образом ухудшают качество жизни пациентов [6–10].

Широкое использование ЛТ в лечении рака предстательной железы (РПЖ) наряду с повышением эффективности неизбежно влечёт за собой повышение вероятности и степени тяжести лучевых реакций и осложнений, что ставит перед нами задачу детального изучения данной проблемы [11–13].

Целью нашего исследования было изучение частоты осложнений ЛТ у пациентов с РПЖ.

В исследование были включены 142 пациента, получивших ЛТ в комбинации с гормонотерапией в период с июля 2001 г. по ноябрь 2015 г. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В возрасте 50–59 лет были 16 (11,3%) пациентов, в возрасте 60–69 и старше 70 лет на момент начала лечения — 62 (43,7%) и 64 (45,1%) пациента соответственно.

Среди сопутствующих заболеваний в данной группе следует выделить хроническую ишемическую болезнь сердца — 19 (13,4%) пациентов, гипертоническую болезнь — 37 (26,1%), сахарный диабет — 16 (11,3%), болезнь Паркинсона — 1 (0,7%) больной. У некоторых пациентов установ-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Параметры	Результаты
Количество пациентов, абсолютное число	142
Возраст, годы	67,6±0,5 (50–83)*
Предоперационный уровень общего ПСА, нг/мл	14,9±0,8 (3,05–52,4)*
Плотность ПСА, нг/мл <sup>2</sup>	0,4±0,03 (0,04–1,46)*
Клиническая стадия:	
cT1c	15 (10,6)**
cT2a	39 (27,5)**
cT2b	41 (28,9)**
cT2c	21 (14,8)**
cT3a	17 (12,0)**
cT3b	9 (6,2)**
Индекс Глисона, %:	
6	78 (54,9)**
3+4	27 (19,0)**
4+3	12 (8,5)**
≥8	25 (17,6)**
Группы риска по классификации D'Amico, %:	
низкий	27 (19,0)**
промежуточный	45 (31,7)**
высокий	70 (49,3)**

Примечание: \*данные представлены в виде M±m (min–max); \*\*данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (%); ПСА — простатоспецифический антиген.

лено 2 и более сопутствующих заболевания.

Всем пациентам облучение проводили в условиях 3D-планирования на линейном ускорителе электронов Clinac 2300/CD (Varian Medical Systems, США) с энергией фотонных пучков 6–15 МэВ.

В случаях вероятности метастазов в лимфатические узлы более 15%, рассчитанной по таблице Morikawa и Roach, в поля облучения включали как предстательную железу и семенные пузырьки, так и регионарные лимфатические узлы



Рис. 1. Дистанционная лучевая терапия региональных лимфатических узлов, семенных пузырьков и предстательной железы у пациентов высокого риска: А — аксиальный срез; Б — фронтальный срез

до уровня бифуркации аорты (обтураторные, общие, наружные и внутренние подвздошные, предкрестцовые; рис. 1) [14]. В остальных случаях облучению подвергали только предстательную железу и семенные пузырьки, причём объём облучаемых тканей включал также окружающие ткани в границах, достаточных для того, чтобы покрыть область возможного субклинического распространения опухоли.

Разовая очаговая доза составила 2 Гр, 5 фракций в неделю. Медиана суммарной очаговой дозы, подведённой на предстательную железу, была равна 70–78 Гр, на регионарный лимфатический аппарат — 42 Гр. Пациентам с промежуточным и высоким риском гормонотерапия была проведена за 3 мес до ЛТ в объёме максимальной андрогенной блокады. В группе низкого риска пациентам было рекомендовано проведение гормонотерапии (медикаментозная кастрация) без использования антиандрогенов. Планируемая продолжительность гормонотерапии составляла 24 мес.

Оценку токсичности, возникшей в результате ЛТ, проводили по стандартам RTOG/EORTC (от англ. Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) и CTCAE v. 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [15, 16].

Нами были изучены токсические проявления при использовании различных методов лечения больных РПЖ местнораспространённых стадий. С этой целью мы пользовались классификацией RTOG/EORTC «Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)» и Национального института рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0-CTCAE V3.0), опубликованной в августе

2006 г., согласно которой выделяют ранние и поздние лучевые повреждения. К ранним относят лучевые повреждения, развивающиеся в процессе ЛТ или в ближайшие 3 мес после неё. Поздними считают местные лучевые повреждения, развившиеся после указанного срока [15, 16].

Риск лучевых повреждений закономерно возрастает по мере увеличения суммарной поглощённой дозы. При этом существуют диапазоны доз, в которых вероятность осложнений возрастает по линейной зависимости. Это обстоятельство дало основание ввести такой показатель, как доза, сопряжённая с определённым, выражаемым в долях или процентах риском формирования осложнений. Так,  $D_5$  соответствует 5% вероятности возникновения повреждений;  $D_{10}$  — 10%,  $D_{15}$  — 15% и т.д.

Значение таких доз определяется на основании анализа больших массивов клинических результатов. Как правило, предельными дозами, используемыми при лечении онкологических больных, являются  $D_{10}$ – $D_{15}$ . Более высокие уровни дозовых нагрузок в клинике практически не применяют, поскольку показано, что превышение указанных пределов не только чревато высоким риском осложнений, но и не сопровождается существенным повышением эффективности ЛТ по критерию выживаемости больных [6, 17].

Известно, что ранние или острые радиационные реакции возникают во время или сразу после облучения из-за нарушения репарации быстро регенерирующих тканей. Эти реакции, как правило, разрешаются самостоятельно или в результате симптоматической терапии и редко препятствуют завершению ЛТ в запланированном объёме [5, 7, 18].

Поздние осложнения могут возникнуть через много месяцев или лет после завер-

шения ЛТ. Именно ими определяется максимальная токсичность лечения. Частота поздних осложнений возрастает по мере приближения к предельно толерантным дозам нормальных тканей.

Поздние осложнения не разрешаются сами по себе, наоборот, они склонны со временем прогрессировать. Их развитие никак не связано с наличием и тяжестью ранних осложнений ЛТ. Патогенез, как полагают, связан с разрушением эндотелия или истощением запаса стволовых клеток в здоровых тканях.

Продолжительность восстановительного периода в нормальных тканях зависит от количества сохранившихся стволовых клеток. Кроме того, скорость восстановления и тяжесть побочных эффектов ЛТ зависят от объёма облучённых тканей. Если в облучённых тканях не осталось стволовых клеток, а замещения за счёт окружающих тканей не происходит, лучевые повреждения будут сохраняться долго. Таким образом, поздние лучевые реакции никак не зависят от ранних и возникают, несмотря на восстановление после острых реакций [7, 11, 19].

К основным факторам, определяющим частоту возникновения и степень тяжести лучевых реакций и осложнений, можно отнести величину фракции (разовая очаговая доза) — как дистанционной радиотерапии, так и брахитерапии, суммарные дозы, режим фракционирования дозы, объём облучаемых тканей (мы учитывали толерантные дозы для 1/3, 2/3 и всего объёма органов риска), сопутствующие заболевания, мощность излучения [5, 12, 16, 18].

Совершенствование методики ЛТ, проведение расчётов с помощью линейно-квадратической модели и с анализом гистограммы доза-объём (DVH) позволили вычислять биологически эффективные дозы в отдельности как для опухоли, так и для окружающих здоровых тканей, благодаря чему становится возможным предотвращение тяжёлых лучевых реакций и осложнений [15, 19, 20].

При проведении ЛТ РПЖ основными органами риска бывают прямая кишка, мочевого пузырь, кожа и подкожная клетчатка, мышцы, головки бедренных костей.

С целью выбора оптимального метода лечения нами был проведён сравнительный анализ ранней и поздней токсичности в группе больных, получивших радиотерапию. При этом оценивали как местные, так и общие реакции и осложнения.

Следует отметить, что 138 (97,2%) из 142 пациентов успешно окончили запланированный курс ЛТ. 132 (92,9%) больных получили все 76–78 Гр назначенной дозы. 7 (4,9%) пациентов получили 70 Гр в связи со старым протоколом радиотерапии на момент начала исследования. В 3 случаях лечение пришлось ограничить 66 Гр по причине обострения сопутствующих заболеваний: 1 случай — обострение бронхиальной астмы, 1 случай — обострение почечной недостаточности, 1 случай — прогрессирование сердечной недостаточности.

С целью оценки гематологической токсичности мы изучали содержание в крови гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов до начала лечения, а также максимально низкие показатели в период лечения.

Средняя концентрация гемоглобина на момент поступления в стационар составила в 123,2 г/л (SD=18,3). Среднее от минимальных значений было 109,2 г/л (SD=18,1). Суммарно у 88 (61,9%) больных развилась анемия: у 62 (43,7%) больных — I степени по RTOG Acute Toxicity Criteria, у 24 (16,9%) — II степени, у 2 — III степени (анемия, больше связанная с почечной недостаточностью). Анемия I и II степеней была ликвидирована с помощью назначения препаратов железа и поливитаминов, III степени — переливанием крови (анемия не стала причиной прекращения лечения). Анемии IV степени не было.

Среднее число лейкоцитов до начала лечения составило  $6,2 \times 10^9/\text{л}$  (SD= $2,8 \times 10^9/\text{л}$ ). Среднее от минимальных значений было  $4,1 \times 10^9/\text{л}$  (SD= $2,3 \times 10^9/\text{л}$ ). Всего у 46 (32,3%) больных зарегистрирована лейкопения той или иной степени. В результате лечения лейкопения I степени развилась у 31 (21,8%) больного, II степени — в 12 (8,5%) случаях, III степени — у 3 (2,1%) пациентов. Лейкопении IV степени не было. У 96 (67,6%) больных содержание лейкоцитов в периферической крови не опускалось ниже нормальных показателей.

С целью определения острой гематологической токсичности мы также исследовали содержание тромбоцитов в периферической крови. Среднее число тромбоцитов до начала лечения составило  $297,6 \times 10^9/\text{л}$  (SD= $32,8 \times 10^9/\text{л}$ ). Среднее от минимальных значений было  $211,3 \times 10^9/\text{л}$  (SD= $2,3 \times 10^9/\text{л}$ ). Всего у 38 (26,7%) больных зафиксирована тромбоцитопения: I степени — у 29 (20,4%) больных, II степени — в 9 (6,3%) случаях. Тромбоцитопе-

Частота и степень тяжести ранней гематологической токсичности радиотерапии

Показатель	Степень острой токсичности					Всего
	0	I	II	III	IV	
Анемия	54 (38%)	62 (43,70%)	24 (16,90%)	2 (1,40%)	0	142 (100%)
Лейкопения	96 (67,60%)	31 (21,80%)	12 (8,50%)	3 (2,10%)	0	142 (100%)
Тромбоцитопения	104 (72,30%)	29 (20,40%)	9 (6,30%)	0	0	142 (100%)

нии III–IV степени не наблюдалось. У 104 (72,3%) больных содержание тромбоцитов в периферической крови не опускалось ниже нормальных показателей.

В табл. 2 обобщённо представлена ранняя гематологическая токсичность радиотерапии.

Также одной из часто встречающихся реакций была тошнота/рвота, которая в некоторых случаях значительно снижала качество жизни пациентов, способствовала снижению массы тела, ухудшению общего состояния. Острая гастроинтестинальная токсичность I и II степени зарегистрирована в 42 (29,6%) и 19 (13,4%) случаях соответственно. Не было зафиксировано ни одного случая III–IV степени тяжести. Симптомы токсичности II степени купировали с помощью антиэметиков [ондансетрон, метоклопрамид (церукал)], дексаметазона, омепразола, спазмолитиков, они не были причиной перерывов в лечении.

Нами также были изучены местные реакции со стороны кожи и смежных органов малого таза — прямой кишки и мочевого пузыря (табл. 3).

Острые лучевые ректиты I, II и III степени установлены у 95 (66,9%), 32 (22,5%) и 8 (5,6%) больных соответственно. Реакции IV степени тяжести не встречались. Все лучевые реакции со стороны прямой кишки быстро купировались и не стали причиной перерывов в лечении. Для их купирования мы применяли инфузионную терапию, спазмолитики, обезболивающие, лоперамид, местную терапию (суппозитории, со-

держающие глюкокортикоиды, гепарин, лидокаин, вяжущие средства).

Циститы I, II и III степени диагностированы в 22 (15,5%), 87 (61,3%) и 16 (11,3%) случаях соответственно. Лечение острых лучевых циститов было наиболее сложной проблемой среди всех осложнений. Применяли длительные курсы стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, обезболивающие, уросептики.

Лучевые эпидермиты возникали значительно реже, в основном у пациентов с ожирением, и почти всегда локализовались в области складки — «жирового фартука». Эпидермиты I и II степени зафиксированы в 19 (13,4%) и 7 (4,9%) случаях соответственно.

С целью оценки поздней токсичности лечения были изучены лучевые осложнения со стороны слизистой оболочки прямой кишки и мочевого пузыря, сроки возникновения которых во всех группах мало различались и составили в среднем 1,5 (0,75–2,5) года.

Диагноз поздних осложнений устанавливали на основании жалоб пациентов, осмотра, эндоскопии (цистоскопии, ректоскопии), ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии. При необходимости проводили патогистологическое и цитологическое исследования материалов, взятых из поражённых участков, с целью исключения рецидивов и метастатического рака.

Основными симптомами поздних эпителиитов были атрофия слизистой оболочки и стеноз прямой кишки. Для лечения поздних эпителиитов назначали длительную местную терапию средствами, стимулирующими репаративные процессы (метилурацилом, актовегином, облепиховым или шиповниковым маслом), обволакивающими средствами. Явления позднего ректита I степени (лёгкая диарея, спазмы, выделения слизи и крови в малом объёме) отмечены в 21 (14,8%) случае. Ректиты более высокой степени тяжести не встречались.

Таблица 3

**Выраженность местных лучевых реакций при радиотерапии больных раком предстательной железы**

Лучевые реакции	I степень	II степень	III степень
Ректит	95 (66,9%)	32 (22,5%)	8 (5,6%)
Цистит	22 (15,5%)	87 (61,3%)	16 (11,3%)
Эпидермит	19 (13,4%)	7 (4,9%)	0

Лечение состояло из соблюдения диеты, применения спазмолитиков, эубиотиков, витаминов, стимуляторов репарации, обволакивающих средств.

Поздний лучевой цистит I степени был диагностирован у 37 (26,1%) больных. Наиболее часто встречающимися симптомами заболевания были лёгкое учащение диуреза, жжение, микрогематурия, при цистоскопии — атрофия эпителия, единичные телеангиэктазии. Во всех случаях цистит был купирован с помощью уросептиков и стимуляторов репарации, при этом необходимости во внутривезикулярном введении препаратов не возникало.

## ВЫВОДЫ

1. Результаты проведённого исследования показали, что применение высокотехнологических прецизионных методов дистанционной лучевой терапии в лечении рака предстательной железы наряду с высокой эффективностью позволяет добиться низких показателей ранних и поздних лучевых осложнений.

2. Широкое внедрение в клиническую практику последних достижений лучевой терапии, таких как стереотаксическая лучевая терапия, стереотаксическая радиохирurgia, лучевая терапия с визуальным контролем, брахитерапия и другие, может в ещё большей степени снизить вероятность развития лучевых осложнений у пациентов с раком предстательной железы.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Hoyer M., Muren L., Glimelius B. The evolution of radiotherapy techniques in the management of prostate cancer. *Acta Oncol.* 2015; 54 (6): 821–824. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1048555.
- Kang S.W., Chung J.B., Kim J.S. et al. Optimal planning strategy among various arc arrangements for prostate stereotactic body radiotherapy with volumetric modulated arc therapy technique. *Radiol. Oncol.* 2017; 51 (1): 112–120. DOI: 10.1515/raon-2017-0005.
- Mason M., Moore R., Jones G. et al. Radiotherapy for prostate cancer: is it «what you do» or «the way that you do it»? A UK perspective on technique and quality assurance. *Clin. Oncol.* 2016; 28 (9): 92–100. DOI: 10.1016/j.clon.2016.05.011.
- Nabavizadeh N., Elliott D., Chen Y. et al. Image Guided Radiation Therapy (IGRT) practice patterns and IGRT's impact on workflow and treatment planning: Results from a National Survey of American Society for Radiation Oncology Members. *Int. J. Radiat. Oncol.*

*Biol. Phys.* 2016; 94 (4): 850–857. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.035.

5. Saad A., Goldstein J., Lawrence Y. et al. Classifying high-risk versus very high-risk prostate cancer: is it relevant to outcomes of conformal radiotherapy and androgen deprivation? *Radiat. Oncol.* 2017; 12 (1): 14–16. DOI: 10.1186/s13014-016-0743-2.

6. Stankovic V., Nikitovic M., Pekmezovic T. et al. Toxicity of the lower gastrointestinal tract and its predictive factors after 72 Gy conventionally fractionated 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer. *J. BUON.* 2016; 21 (5): 1224–1232.

7. Diao K., Lobos E., Yirmibesoglu E. et al. Patient-reported quality of life during definitive and postprostatectomy image-guided radiation therapy for prostate cancer. *Pract. Radiat. Oncol.* 2017; 7 (2): 117–124. DOI: 10.1016/j.prro.2016.08.004.

8. Mirjoleit C., Walker P., Gauthier M. et al. Absolute volume of the rectum and AUC from rectal DVH between 25 Gy and 50 Gy predict acute gastrointestinal toxicity with IG-IMRT in prostate cancer. *Radiat. Oncol.* 2016; 11 (1): 145–147. DOI: 10.1186/s13014-016-0721-8.

9. Shimizuguchi T., Nihei K., Okano T. et al. A comparison of clinical outcomes between three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2017; 22 (2): 373–379. DOI: 10.1007/s10147-016-1057-y.

10. Bedford J., Smyth G., Hanson I. et al. Quality of treatment plans and accuracy of *in vivo* portal dosimetry in hybrid intensity-modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy for prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2016; 120 (2): 320–326. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.07.004.

11. Jereczek-Fossa B., Ciardo D., Ferrario S. et al. No increase in toxicity of pelvic irradiation when intensity modulation is employed: clinical and dosimetric data of 208 patients treated with post-prostatectomy radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 2016; 89 (1063): 20150985. DOI: 10.1259/bjr.20150985.

12. Drozd S., Schwedas M., Salz H. et al. Prostate cancer treated with image-guided helical TomoTherapy® and image-guided LINAC-IMRT: Correlation between high-dose bladder volume, margin reduction, and genitourinary toxicity. *Strahlenther Onkol.* 2016; 192 (4): 223–231. DOI: 10.1007/s00066-015-0935-y.

13. Sini C., Fiorino C., Perna L. et al. Dose-volume effects for pelvic bone marrow in predicting hematological toxicity in prostate cancer radiotherapy with pelvic node irradiation. *Radiother. Oncol.* 2016; 118 (1): 79–84. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.11.020.

14. Morikawa L.K., Roach M. 3rd. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 80 (1): 6–16. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.074.

15. Cox J., Stetz J., Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 1 (5): 1341–1346. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.

16. Holch P., Henry A., Davidson S. et al. Acute and late adverse events associated with radical radiation therapy prostate cancer treatment: A systematic review of clinician and patient toxicity reporting in randomized controlled trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017; 97 (3): 495–510. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.008.

17. Bruner D., Hunt D., Michalski J. et al. Preliminary patient-reported outcomes analysis of 3-dimensional radiation therapy versus intensity-modulated radiation

therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0126 prostate cancer trial. *Cancer*. 2015; 121 (14): 2422–2430. DOI: 10.1002/cncr.29362.

18. Wortel R., Incrocci L., Pos F. et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015; 91 (4): 737–744. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.017.

19. Girelli G., Franco P., Sciacero P. et al. Image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate

cancer employing hypofractionation and simultaneous integrated boost: Results of a consecutive case series with focus on erectile function. *Anticancer Res.* 2015; 35 (7): 4177–4182. PMID: 26124375.

20. Cakir A., Akgun Z., Fayda M. Comparison of three dimensional conformal radiation therapy, intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy for low radiation exposure of normal tissue in patients with prostate cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015; 16 (8): 3365–3370. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.8.3365.

УДК 616.33-002.44: 616.33-005.1: 577.152.9

© 2017 Гаджиев Д.Н. и соавторы

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ЦИТОКИНОВ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ОСТРЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

*Джаббар Ниятулла оглы Гаджиев, Видади Агабаба оглы Аллахвердиев\*,  
Новруз Джаббар оглы Гаджиев*

*Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан*

*Поступила 04.06.2017; принята в печать 14.07.2017.*

### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-686

**Цель.** Исследование локального и системного уровня некоторых про- и противовоспалительных цитокинов, а также системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты организма при острых гастроудуоденальных язвенных кровотечениях с учётом тяжести кровопотери.

**Методы.** Проведено исследование цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерферона  $\gamma$ , интерлейкинов-1, -2, -4, -6, -8, -10) и показателей липопероксидации (в плазме — диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, каталазы; в эритроцитах — восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы, общей антиоксидантной активности) в крови, интерлейкина-6 в желудочном содержимом и моче, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в биоптатах, взятых из краёв язвы у больных острыми язвенными гастроудуоденальными кровотечениями. Исследована сыворотка крови 156 больных с кровотечением лёгкой (54), средней (51) и тяжёлой (51) степени. Содержание интерлейкина-6 в желудочном содержимом определено у 37 больных, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в биоптатах, взятых из перилуцерозной зоны, — у 20 человек.

**Результаты.** У больных зарегистрировано статистически значимое повышение в сыворотке крови уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерферона  $\gamma$ , интерлейкинов-1, -2, -4, -6, -8 и снижение концентрации интерлейкина-10 по сравнению с контролем. Уровень интерлейкина-6 в желудочном соке был на 37,5% ниже, а в моче — 8,2 раза больше контрольного значения. В плазме и биоптатах содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида было статистически значимо больше, в эритроцитах уровень восстановленного глутатиона — меньше показателя контроля. Глубина дисбаланса в системе цитокинов и перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты нарастала с увеличением степени кровопотери.

**Вывод.** Установлена взаимосвязь между синтезом цитокинов и показателями липопероксидации, что подтверждает роль местных и системных нарушений в цитокиновом и антиоксидантном статусе в возникновении язвенного кровотечения.

**Ключевые слова:** язва желудка и двенадцатиперстной кишки, острые гастроудуоденальные кровотечения, цитокины, перекисное окисление липидов.

## FEATURES OF DISORDERS OF THE SYSTEM OF CYTOKINES AND LIPID PEROXIDATION IN ACUTE ULCERATIVE GASTRODUODENAL HEMORRHAGES

*D.N. Gadzhiev, V.A. Allahverdiyev, N.D. Gadzhiev*

*Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

**Aim.** Investigation of the local and systemic levels of some pro- and anti-inflammatory cytokines as well as the system of lipid peroxidation – antioxidant defense of the organism in acute ulcerative gastroduodenal hemorrhages, taking into account the severity of the blood loss.

**Methods.** We performed the investigation of cytokines in the blood (tumor necrosis factor  $\alpha$ , interferon  $\gamma$ , interleukin-1, -2, -4, -6, -8, -10) and parameters of lipoperoxidation (in plasma — diene conjugates, malonic dialdehyde, catalase; in erythrocytes — reduced glutathione, glutathione peroxidase, total antioxidant activity), interleukin-6 in gastric content and urine, diene conjugates and malonic dialdehyde in biopsy samples from the ulcer edges from patients with acute ulcerative gastroduodenal bleeding. The blood serum of 156 patients with mild (54), moderate (51) and severe (51) bleeding was studied. Interleukin-6 in gastric contents was determined in 37 patients, diene conjugates and malonic dialdehyde in biopsy samples taken from perulcerous zone — in 20 patients.

**Results.** Patients had a statistically significant increase of serum levels of tumor necrosis factor  $\alpha$ , interferon  $\gamma$ , interleukins-1, -2, -4, -6, -8, and decrease of interleukin-10 concentration in comparison with the control group. The level of interleukin-6 in gastric juice was 37.5% lower, and in urine — 8.2 times higher than the control value. In plasma